	(19) 대한민국특허청(KR)	(11) 공개번호	10-2007-0111510
	(12) 공개특허공보(A)	(43) 공개일자	2007년11월21일

(51)	Int. Cl.	(71)	출원인
	A61K 9/22 (2006.01) A61K 9/52 (2006.01)		그뤼넨탈 게엠베하
	A61K 47/30 (2006.01)		독일 데-52078 아헨 치글러슈트라쎄 6
(21)	출원번호	(72)	발명자
	10-2007-7020241		에시워쓰 주디
(22)	출원일자		미국 뉴욕주 10282 뉴욕 400 챔버스 스트리트아파
	심사청구일자		트먼트27케이
	없음		아르케나우-마릭 엘리자베스
	번역문제출일자		독일 50931 쾰른 슈타트발트귀르텔 50
	2007년09월04일		바르톨로마우스 요하네스
(86)	국제출원번호		독일 52080 아헨 부르크회헨백 5
	PCT/EP2006/001027	(74)	대리인
	국제출원일자		장훈
	2006년02월06일		
(87)	국제공개번호		
	WO 2006/082099		
	국제공개일자		
	2006년08월10일		
(30)	우선권주장		
	10 2005 005 446.3		
	2005년02월04일		
	독일(DE)		

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 내파열성 서방형 투여 형태

(57) 요약

본 발명은 생리학적 활성 물질(A), 임의로 하나 또는 몇몇 생리학적 혼화성 부형제(B), 합성 또는 천연 중합체(C) 및 임의로 천연, 반합성 또는 합성 왁스(D)를 포함하는 투여 형태에 관한 것이다. 당해 투여 형태는 생리학적 조건하에 적어도 부분적으로 지연된 방식으로 생리학적 유효량 물질(A)을 방출하면서 최소 400N의 내파열성을 갖도록 제공된다.

특허청구의 범위

청구항 1

생리학적 활성 물질(A),

임의로 하나 또는 복수의 생리학적 혼화성 부형제(B),

합성 또는 천연 중합체(C) 및

임의로 천연, 반합성 또는 합성 왁스(D)를 포함하고, 내파열성이 400N 이상이고, 생리학적 조건하에 생리학적 활성 물질(A)의 방출이 적어도 부분적으로 지연되는 투여 형태.

청구항 2

제1항에 있어서, 항정신성 활성 물질을 포함하지 않음을 특징으로 하는 투여 형태.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 내파열성이 500N 이상임을 특징으로 하는 투여 형태.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 정제 형태로 존재함을 특징으로 하는 투여 형태.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중의 어느 한 항에 있어서, 다중-과립형으로 존재하고 각각의 입자의 내파열성이 400N 이상임을 특징으로 하는 투여 형태.

청구항 6

제5항에 있어서, 입자가 정제로 압축되거나 캡슐로 포장됨을 특징으로 하는 투여 형태.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 중합체(C)가 폴리알킬렌 옥사이드, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리카보네이트, 폴리스티렌, 폴리아크릴레이트, 이들의 공중합체 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 투여 형태.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 중합체(C)가 폴리메틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드, 이들의 공중합체, 이들의 블록 공중합체 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 폴리알킬렌 옥사이드임을 특징으로 하는 투여 형태.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, 중합체(C)의 점도-평균 분자량이 $0.5 \times 10^6 \text{ g/mol}$ 이상임을 특징으로 하는 투여 형태.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 있어서, 슬리브형 구역(82) 및 이들 사이에 위치한 코어(83)를 포함하고, 슬리브형 구역(82)이 무이음새 방식으로 코어에 연결되고 슬리브형 구역(82) 형성 물질과 코어(83) 형성 물질이 실질적으로 동일한 화학 조성이지만 상이한 형태를 갖음을 특징으로 하는 투여 형태.

청구항 11

제10항에 있어서, 슬리브형 구역(82) 형성 물질과 코어(83) 형성 물질이 상이한 광학 성질을 갖음을 특징으로 하는 투여 형태.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 슬리브형 구역(82)의 층 두께가 0.1 내지 4mm임을 특징으로 하는 투여 형태.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 있어서, 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B)와 임의로 성분(D)와의 혼합물의 용융 범위 이하인 20℃의 온도에서 12시간 이상 저장시, 용적이 20% 이하로 증가함을 특징으로 하는 투여 형태.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중의 어느 한 항에 있어서, 연화점이 50℃ 이상인 하나 이상의 왁스(D)를 포함함을 특징으로 하는 투여 형태.

청구항 15

제14항에 있어서, 왁스(D)가 카르나우바 왁스 또는 밀랍임을 특징으로 하는 투여 형태.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 있어서, 물질(A)이 서방형 매트릭스로 존재함을 특징으로 하는 투여 형태.

청구항 17

제16항에 있어서, 서방형 매트릭스가 중합체(C) 및/또는 임의로 존재하는 왁스(D)를 서방형 매트릭스 물질로서 포함함을 특징으로 하는 투여 형태.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 있어서, 생리학적 조건하에 5시간 후 물질(A)의 99% 이하가 방출됨을 특징으로 하는 투여 형태.

청구항 19

제18항에 있어서, 트라마돌 하이드로클로라이드 또는 옥시코돈 하이드로클로라이드를 포함하지 않음을 특징으로 하는 투여 형태.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중의 어느 한 항에 있어서, 물질(A)이 소화계 및 대사작용의 질병의 치료제 및 예방제, 혈액 및 혈액 형성 기관의 질병의 치료제 및 예방제, 심혈관계의 질병의 치료제 및 예방제, 피부치료제, 비뇨생식기계 및 성호르몬의 질병의 치료제 및 예방제, 성호르몬 및 인슐린을 제외한 전신 호르몬제, 전신용 항감염제, 항신생물제 및 면역조절제, 근골격계의 질병의 치료제 및 예방제, 신경계의 질병의 치료제 및 예방제, 살균제 제품, 살충제 및 방충제; 호흡계의 질병의 치료제 및 예방제, 감각기관의 질병의 치료제 및 예방제, 일반적인 다이어트 제품 및 치료학적 방사선 약물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치료제임을 특징으로 하는 투여 형태.

청구항 21

성분(A), 임의로 성분(B), 성분(C), 임의로 성분(D)를 혼합하는 단계(a),

임의로 단계(a)로부터 수득된 혼합물, 바람직하게는 단계(a)로부터 수득된 혼합물에 열 및/또는 힘을 가하면서(이때, 제공된 열의 양은 바람직하게는 성분(C)를 이의 연화점으로 가열하기에 충분하지 않다) 혼합물을 미리 형성하는 단계(b),

혼합물에 열과 힘을 가하여(이때, 열은 힘을 가하는 동안 및/또는 가하기 전에 제공될 수 있고 제공된 열의 양은 적어도 성분(C)를 이의 연화점으로 가열하기에 충분하다) 경화시키는 단계(c),

임의로 경화된 혼합물을 단품화(singulating)시키는 단계(d),

임의로 투여 형태를 형성하는 단계(e) 및

임의로 피막으로 도포하는 단계(f)를 포함하는, 제1항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 따르는 투여 형태의 제조 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 단계(c)에서 2축 압출기 또는 유성-기어 압출기를 사용함을 특징으로 하는, 투여 형태의 제조 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 단계(e)가 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B)과 임의로 성분(D)와의 혼합물의 가소화된 상태로 수행됨을 특징으로 하는, 투여 형태의 제조방법.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중의 어느 한 항에 있어서, 단계(c)가 초음파의 작용하에 수행함을 특징으로 하는, 투여 형태의 제조방법.

청구항 25

제21항 내지 제24항 중의 어느 한 항에 따르는 방법으로 수득 가능한 제품.

청구항 26

특히 기계적 작용에 의한 투여 형태의 분쇄로 인한 생리학적 활성 물질(A)의 과용량의 예방과 함께 질병의 예방 및/또는 치료를 위해 제1항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 따르는 투여 형태를 제조하기 위한, 생리학적 활성 물질(A) 및/또는 합성 또는 천연 중합체(C)의 용도.

청구항 27

기계적 작용에 의한 투여 형태의 분쇄로 인한 생리학적 활성 물질(A)의 지연된 방출의 의도하지 않은 방해를 예방하기 위해 제1항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 따르는 투여 형태를 제조하기 위한, 생리학적 활성 물질(A) 및/또는 합성 또는 천연 중합체(C)의 용도.

청구항 28

특히 기계적 작용에 의한 약제의 분쇄로 인한 생리학적 활성 물질(A)의 과용량의 예방과 함께 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 따르는 투여 형태의 용도.

청구항 29

기계적 작용에 의한 약제 형태의 분쇄로 인한 생리학적 활성 물질(A)의 지연된 방출의 의도하지 않은 방해를 예방과 함께 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 따르는 투여 형태의 용도.

청구항 30

제26항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 있어서, 기계적 작용이 자작, 모타르에서의 분쇄, 파운딩 및 종래의 투여 형태의 산제화용 기구의 사용으로 이루어진 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는 용도.

명세서

<1> 본 발명은 투여 형태가 기계적으로 안정화되어 종래의 방법, 예를 들면, 파운딩, 파쇄, 모타르에서의 분쇄 등으로 분쇄될 수 없거나, 적어도 매우 힘을 들여야만 분쇄될 수 있는, 생리학적 활성 물질(A)을 투여하기 위한 투여 형태에 관한 것이다. 물질(A)은 적어도 부분적으로 지연된 프로파일을 갖는 생리학적 조건하에 본 발명에 따르는 투여 형태로부터 방출된다.

<2> 수많은 생리학적 활성 물질, 예를 들면, 영양 보충제, 치료제 등은 서방형 제형으로서 제조한다. 즉, 종래의

제형(예: 소위 "속방형" 제형)과 달리, 이러한 제형으로부터 기관으로의 물질의 방출은 비교적 장기간 동안 지연되고, 종종 몇 시간에 이른다. 한편 투여 형태로부터 물질의 방출 및 다른 한편 기관에 의한 대사 또는 배출은 투여된 물질에 대해 비교적 균일한 혈액 혈장 수준을 보장한다. 이의 결과로서, 흔히 환자가 1일 섭취할 용량 단위의 수를 감소시킬 수 있고, 종종, 섭취는 1일 또는 2일마다만 필요하다.

- <3> 몇몇 경우에, 서방형 제형은 물질의 부작용의 정도를 줄일 수도 있다. 예를 들면, 몇몇 치료제는, 치료제의 특정 농도 한계치가 적어도 일시적으로 초과하는 경우 증강된 부작용을 유발한다. 따라서, 이러한 치료제는 특히 1일 2회 또는 3회 투여만이 바람직한 경우 "속방형" 제형에 상당한 정도로 부적합하다. 따라서, 이러한 종류의 의학 제제는 일반적으로 서방형 제형으로서 투여됨으로써, 활성 물질의 연속 방출이 보장되고 상승된 농도의 단기간 발현이 회피된다.
- <4> 서방형 제형의 경우에, 생리학적 활성 물질은 일반적으로 방출을 제어하는 매트릭스 내로 삽입되고/되거나 투여 형태는 방출을 제어하는 필름으로 도포된다.
- <5> 그러나, 노인 환자는 특히 고체 투여 형태, 예를 들면, 정제, 젤라틴 캡슐 등을 섭취하는 데 흔히 어려움을 겪는다. 노인 환자는 이에 직설하고 종종 이러한 투여 형태에 명백히 반감을 갖는다.
- <6> 이를 고려하여, 다양한 형태의 기구가 고체 투여 형태가 분쇄되거나 산제화될 수 있는 수단('정제 분쇄기')에 의해 개발되었다. 이러한 형태의 기구는, 예를 들면, 노인의 집에서 보호인에 의해 사용된다. 이어서, 투여 형태는 정제를 삼키는 문제를 회피하기 위해 정제 등으로서가 아니라, 분말로서 보호를 필요로 하는 사람에게 제공된다.
- <7> 그러나, 이러한 형태의 기구에 의한 투여 형태의 분쇄는 투여 형태가 서방형 제형인 경우 문제점이 있다. 정확하게는, 분쇄는 일반적으로 투여 형태의 내부 구조를 파괴시키고, 이는 지연된 방출의 원인이 되므로, 서방형 작용을 취소시킨다. 분쇄의 결과로서, 생리학적 활성 물질의 성분 확산 경로는 단축되고/되거나 확산 장벽이 제거된다. 예를 들면, 분쇄 후, 지연된 방출이 필름 피막에 의해 성취되는 서방형 제형은 이의 고체 표면에 아주 적은 백분율로만 필름 피막을 보지한다. 이의 결과로서, 투여 후, 투여 형태 속에 본래 함유된 흔히 생리학적 활성 물질의 전체량은 비교적 짧은 기간에 방출됨으로써, 물질의 비교적 매우 높은 혈장 농도가 비교적 짧은 기간 동안 성취된다. 이러한 방식으로, 원래 서방형 제형은 "속방형" 제형이 된다.
- <8> 그러나, 물질의 생리학적 효율에 따라, 이는 상당한 부작용을 유발할 수 있고, 극단적인 경우에 심지어 환자의 사망을 유발할 수 있다. 이러한 형태의 위험 잠재력을 갖는 물질의 예로는 항파킨슨 약물, 항간질제, 항당뇨병제, 항고혈압제, 항부정맥제 등을 포함한다.
- <9> 일반적으로, 이들 또는 다른 약물에 대해 투여 형태를 분쇄하는 사람은 이들 위험을 인식하지 않는다. 환자의 사망은 아마도 간호사 또는 보호자에 의한 서방형 제형의 산제화로 인한 것으로 공지되어 있다. 추가의 상세한 설명을 위해, 예를 들면, 문헌[참조: JE Mitchell, Oral Dosage Forms That Should Not Be Crushed: 2000 Update. Hospital Pharmacy, 2000; H Miller et al., To Crush or Not to Crush, Nursing 2000; R Grithith et al., Tablet Crushing and law: the implications for nursing; Prof Nurse 2003; JG Schier et al, Fatality from administration of labetalol and crushed extended-release nifedipine, Ann Pharmacotherapy 2003; A James, legal and clinical implications of crushing tablet medication, Nurse Times 2005, 100 (50), 28-9; and P Cornish, "Avoid the Crush": hazards of medication administration in patients with dysphagia or a feeding tube, CMAJ 2005, 172 (7), 871-2]을 참조한다.
- <10> 서방형 제형은 소아와 관련하여 문제점을 유발할 수도 있다. 예를 들면, 소아는 종종 고체 투여 형태를 캔디류로부터 구별할 수 없다. 소아가 이러한 투여 형태를 발견하는 경우, 예를 들면, 부모가 부주의하게 이들 캔디류가 집에 있도록 놔둠으로써, 소아가 투여 형태가 캔디류라고 생각하고, 이의 입에 넣고 이를 씹을 위험이 있다. 당해 투여 형태가 치료제를 성인용 용량으로 함유하는 서방형 제형을 포함하는 경우, 이러한 경우에, 소아는 치료제의 많은 함량으로 인해 이미 과용량의 위험에 있다. 또한 과도한 용량이 이미 매우 감소된 시간에 방출되므로, 투여 형태를 씹는 것과 서방형 작용의 관련된 취소는 여전히 이러한 위험을 강화시키고, 이는 성인에 대해 훨씬 상당한 위험을 포함하지만, 소아에 대해 훨씬 보다 과감한 결과를 일으킬 수 있다.
- <11> 서방형 제형을 씹으면, 성인에서 이 속에 포함된 물질의 과용량을 유발할 수도 있다. 종종 서방형 제형의 형태 및 목적의 무지시, 성인은 빠른 효과를 성취할 수 있기를 희망하므로, 예를 들면, 성인은 종종 꽤 신중히 투여 형태를 씹는다.
- <12> 서방형 제형의 분쇄로부터 유도된 위험을 감소시키기 위한 공지된 가능성은 길항제, 즉 해독제 또는 투여 형태

에 생리학적 방어 반응을 생성시키는 화합물을 첨가하는 것이고, 이러한 첨가제의 생리학적 행동은, 가능하다면, 투여 형태가 투여 전 분쇄되는 경우에만 활성화된다. 그러나, 이러한 방법은 생리학적 활성 물질이 그럼에도 불구하고 지연되지 않은 형태로 투여되고 기관이 추가로 또 다른 생리학적 활성 물질, 예를 들면, 해독제에 노출되거나, 방어 반응, 예를 들면, 구토가 유발된다는 단점을 갖는다.

- <13> 따라서, 해독제 등이 필요하지 않도록 과용량의 위험을 감소시키는 서방형의 약제학적 투여 형태가 필요하다.
- <14> 본 발명은 선행 기술의 투여 형태에 대해 이점을 갖는 투여 형태를 제공하는 목적을 기본으로 한다. 투여 형태는 서방형의 생리학적 활성 물질을 방출시키지만 특히 투여 형태의 부적합한 취급, 예를 들면, 자작, 파쇄, 모타르에서의 분쇄 등의 결과로서의 과용량의 위험을 감소시켜야 한다.
- <15> 놀랍게도, 이러한 목적은
- <16> 생리학적 활성 물질(A)(= 성분(A)),
- <17> 임의로 하나 또는 복수의 생리학적 혼화성 부형제(B)(= 성분(B)),
- <18> 합성 또는 천연 중합체(C)(= 성분(C)) 및
- <19> 임의로 천연, 반합성 또는 합성 왁스(D)(= 성분(D))를 포함하고,
- <20> 내파열성이 400N 이상, 바람직하게는 420N 이상, 보다 바람직하게는 440N 이상, 훨씬 보다 바람직하게는 460N 이상, 가장 바람직하게는 480N 이상, 특히 500N 이상이고, 생리학적 조건하에 생리학적 활성 물질(A)의 방출이 적어도 부분적으로 지연되는, 투여 형태에 의해 성취된다. 결과적으로, 본 발명에 따르는 투여 형태는 방출이 적어도 부분적으로 지연된 생리학적 활성 물질(A)을 포함한다.
- <21> 본 발명에 따르는 투여 형태는 넓은 온도 범위에 걸쳐 기계적 강도를 나타내고, 내파열성 이외에, 실질적으로 이들이 자작, 모타르에서의 분쇄, 파운딩 등에 의해서 및 또한 종래의 투여 형태의 산제화에 대해 상업적으로 이용 가능한 기구에 의해서 분쇄되거나 산제화될 수 없도록, 임의로 또한 충분한 경도 및 충격 강도를 나타낸다. 이와 관련하여, 이는 투여 형태의 경도에 의해 반드시 성취되지 않는다. 예를 들면, 특히 이의 충격 강도는, 예를 들면, 망치에 의해 외부 기계적 작용으로 인해 변형되지 않더라도, 수많은 분획으로 해체되지 않는 결과를 유발할 수 있다. 투여 형태가 우선, 예를 들면, -25℃ 미만, -40℃로 또는 심지어 액체 질소 속에서 냉각되어 이의 취성이 증가되면, 분쇄는 훨씬 성공적이지 않다.
- <22> 이의 결과로서, 지연된 방출은 유지되고 투여 형태의 부정확한 취급으로 인한 과용량은 효과적으로 방지된다.
- <23> 본 발명에 따르는 투여 형태의 유리한 성질, 특히 또한 이의 기계적 성질은 투여 형태의 제조를 위한 모든 종래의 방법에 의해 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및 임의로 성분(D)를 가공함으로써 자동적으로 성취할 수 없다. 대신에, 일반적으로 제조에 대한 적합한 형태의 기구를 선택하고 적합한 매개변수, 특히 압력/힘, 온도 및 시간을 설정하는 것이 필요하다. 목적하는 성질을 갖는 투여 형태가 수득되는 것은 성분들이 제조 동안 충분한 기간 동안 충분한 온도에서 충분한 압력으로 노출될 때문이다. 따라서, 종래의 형태의 기구가 사용되더라도, 일반적으로 필요한 기준을 충족시키기 위해 제조 프로토콜을 채택할 필요가 있다.
- <24> 본 발명에 따르는 지연된 방출은, 바람직하게는 생리학적 활성 물질이 확장된 치료학적 작용의 목적으로 감소된 섭취 빈도로 긴 기간에 걸쳐 방출되는 방출 프로파일을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 특히, 이는 경구 투여로 성취된다. "적어도 부분적으로 지연된 방출"이라는 표현은 본 발명에 따르면 투여 형태 속에 함유된 생리학적 활성 물질의 개질된 방출을 보장하는 모든 투여 형태를 포함한다. 투여 형태는 바람직하게는 특정한 방법으로 또는 목적상 방출 속도 또는 방출의 위치를 변화시키기 위한 옵션 둘 다의 조합에 의해 특별한 부형제와 함께 제조되는 피복되거나 피복되지 않은 투여 형태이다.
- <25> 본 발명에 따르는 투여 형태를 갖는 방출의 시간 프로파일은 하기를 포함한다: 확장된 방출, 지연된 방출, 반복 거동 방출, 연장된 방출 및 지속된 방출.
- <26> 설명의 목적상, "지연된 방출"은 바람직하게는 방출이 방해되지 않고 발생한 후 제한된 한정된 시간(지체 시간) 동안 생리학적 활성 물질의 지연된 방출을 의미한다. "반복 거동 방출"은 바람직하게는 생리학적 활성 물질의 제1 부분이 초기 방출된 후, 하나 이상의 추가의 부분이 이에 이어 방출되는 것을 의미한다. "연장된 방출"은 바람직하게는 치료학적 효율을 유지시키거나, 독성 효과를 감소시키거나 다른 치료학적 이유로 감소된 속도에서 방출되는 것을 의미한다. "지속된 연장된 방출"은 바람직하게는 투여의 빈도를 감소시키기 위한 비교적 긴 기

간에 걸친 연속 방출을 의미한다. 추가의 상세한 설명을 위해, 예를 들면, 문헌[참조: KH Bauer, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, 6th Edition, WVG Stuttgart, 1999 and the European Pharmacopoeia]를 참조한다.

- <27> 바람직한 양태에서, 생리학적 조건하에 5시간 후, 본 발명에 따르는 투여 형태는 물질(A)을 99% 이하, 보다 바람직하게는 90% 이하, 보다 바람직하게는 75% 이하, 훨씬 보다 바람직하게는 50% 이하, 가장 바람직하게는 40% 이하, 특히 30% 이하로 방출한다. 이와 관련하여, 특히 투여 형태는 이러한 경우에 트라마돌 하이드로클로라이드, 또는 옥시코돈 하이드로클로라이드, 보다 바람직하게는 아편유사제[N02A](하기 "N02A"의 의미 참조)를 포함하지 않는 것이 바람직하다. 방출은 이와 관련하여 바람직하게는 실시예 1에 기재된 조건하에 바람직하게는 유럽 약전(European Pharmacopoeia)에서의 표준화된 방법을 사용하여 결정한다.
- <28> 바람직하게는, 생리학적 조건하에 본 발명에 따르는 투여 형태는 생리학적 활성 물질(A)을 30분 후 0.1 내지 75 중량%, 240분 후 0.5 내지 95중량%, 480분 후 1.0 내지 100중량% 및 720분 후 2.5 내지 100중량%로서 방출한다.
- <29> 추가로 바람직한 방출 프로파일 1 내지 방출 프로파일 5는 표 1[테이타: 방출된 성분(A)(중량%)]에 요약되어 있다.

표 1

시간[h]	번호 1	번호 2	번호 3	번호 4	번호 5
1	0-30	0-50	0-50	15-25	20-50
2	0-40	0-75	0-75	25-35	40-75
4	3-55	3-95	10-95	30-45	60-95
8	10-65	10-100	35-100	40-60	80-100
12	20-75	20-100	55-100	55-70	90-100
16	30-88	30-100	70-100	60-75	
24	50-100	50-100	>90		
36	>80	>80			

- <30>
- <31> 바람직하게는, 본 발명에 따르는 투여 형태의 방출 거동은 방출 매질의 pH 값에 크게 무관하다. 즉, 인공 장액에서의 방출 프로파일은 바람직하게는 실질적으로 인공 위액에서의 방출 프로파일에 상당한다. 바람직하게는, 측정 동안 어떤 시점에도, 2가지 방출 프로파일의 서로에 대한 편차는 20% 이하, 보다 바람직하게는 15% 이하, 훨씬 보다 바람직하게는 10% 이하, 훨씬 보다 바람직하게는 7.5% 이하, 가장 바람직하게는 5.0% 이하, 특히 2.5% 이하이다.
- <32> 바람직하게는, 본 발명에 따르는 투여 형태는 균일한 방출 거동을 갖는다. 이와 관련하여, 바람직하게는, 생리학적 활성 물질(A)의 방출 거동은 개인간에 균일(동일한 방법을 사용하여 제조한 투여 형태에 비교될 때)하고/하거나 단일 투여 형태(동일한 투여 형태의 부분 분획과 비교될 때) 내에서 균일하다. 바람직하게는, 어떠한 측정 시점에서도 중량이 각각 바람직하게는 500mg인 이러한 종류의 2가지 샘플의 비교시, 방출된 활성 물질의 총 양은 서로 20% 이하, 보다 바람직하게는 15% 이하, 훨씬 보다 바람직하게는 10% 이하, 훨씬 보다 바람직하게는 7.5% 이하, 가장 바람직하게는 5.0% 이하, 특히 2.5% 이하로 편차가 생긴다.
- <33> 바람직하게는, 본 발명에 따르는 투여 형태의 방출 프로파일은 밀봉된 콘테이너에서 3달 동안 저장시, 바람직하게는 고온, 예를 들면, 37°C에서의 저장시 안정하다. 이와 관련하여, "저장시 안정한"은 초기 방출 프로파일과 저장 후 방출 프로파일과의 비교시, 2개의 방출 프로파일이 서로 20% 이하, 보다 바람직하게는 가장 15% 이하, 훨씬 보다 바람직하게는 10% 이하, 훨씬 보다 바람직하게는 7.5% 이하, 가장 바람직하게는 가장 5.0% 이하, 특히 2.5% 이하로 편차가 생긴다는 것을 의미한다.
- <34> 몇몇 중합체를 적합한 양으로 및 적합한 조건하에 사용하면, 본 발명에 따르는 내파열성이 400N 이상, 바람직하게는 420N 이상, 보다 바람직하게는 440N 이상, 훨씬 보다 바람직하게는 460N 이상, 가장 바람직하게는 480N, 특히 500N 이상[명세서에 기재된 바대로 측정; 본 발명에 따르는 내파열성의 바람직한 측정방법은 문헌(European Pharmacopoeia 5,0 on page 235, 2.9.8)에 기재된 "Resistance to Crushing of Tablets" 방법의 변형이다]인 투여 형태가 성취된다. 이는 분쇄, 예를 들면, 종래의 방식에 의한 투여 형태의 산제화가 효과적인

로 예방되도록 한다.

- <35> 본 발명에 따르면, 분쇄는 종래의 수단, 예를 들면, 막자 사발 및 막자, 망치, 타구봉 또는 산제화에 다른 일반적인 수단, 특히 또한 이러한 목적을 위해 특별히 개발된 장치(정제 분쇄기)에 의해 힘의 인가하에 투여 형태의 산제화를 의미하는 것으로 이해되어야 하고, 발생할 수 있는 입자(입자 크기는 0.3mm 이하이다)는 5중량%를 초과해서는 안 된다.
- <36> 따라서, 본 발명에 따르는 투여 형태는 서방형 제형으로 제공되는 생리학적 활성 물질, 특히 영양 보충제 및 치료제의 과용량을 예방하는 데 적합하다. 이와 관련하여, 해독제, 자극제 등을 포함하지 않을 수 있다. 과용량 및 환자에 대해 동반하는 위험 이외에, 본 발명에 따르는 투여 형태는 또한 서방형 제형의 다른 이점, 예를 들면, 긴 기간에 걸친 균일한 방출을 보장하고 이의 이점이 용이하게 취소될 수 없도록 한다.
- <37> 본 발명에 따르는 투여 형태의 필요한 내파열성을 성취하기 위해, 투여 형태의 증가하는 내파열성에 상당히 공헌하는 하나 이상의 합성 또는 천연 중합체(C)를 사용한다. 투여 형태의 내파열성은 400N 이상, 바람직하게는 420N 이상, 보다 바람직하게는 440N 이상, 훨씬 보다 바람직하게는 460N 이상, 가장 바람직하게는 480N 이상, 특히 500N 이상이고, 내파열성은 명세서에 기재된 방법에 따라 측정한다. 바람직한 양태에서, 투여 형태의 내파열성은 500N 이상, 보다 바람직하게는 600N 이상, 보다 바람직하게는 700N 이상, 훨씬 보다 바람직하게는 800N 이상, 훨씬 보다 바람직하게는 900N 이상, 가장 바람직하게는 1,000N 이상, 특히 1100N 이상이다.
- <38> 이의 내파열성 이외에, 본 발명에 따르는 투여 형태는 바람직하게는 또한 추가의 기계적 성질, 예를 들면, 이의 경도, 내충격성, 충격 탄력성 및/또는 이의 탄력성의 모듈러스, 임의로 또한 저온(예: -24℃ 미만, -40℃ 미만 또는 액체 질소 속)으로 특징지어진다.
- <39> 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 투여 형태의 밀도는 가장 바람직하게는 0.80 이상 또는 0.85g/cm³ 이상, 보다 바람직하게는 0.90 이상 또는 0.95g/cm³ 이상, 훨씬 보다 바람직하게는 1.00 이상, 1.05 이상 또는 1.10g/cm³ 이상, 0.80 내지 1.35g/cm³, 특히 0.95 내지 1.25g/cm³이다.
- <40> 본 발명에 따르는 투여 형태는 비교적 균질한 분포의 밀도로 특징지어진다. 바람직하게는, 각각 용적이 1.0mm³ 인 투여 형태의 2개의 부분 분획의 밀도는 서로 "±10% 이하, 보다 바람직하게는 "±7.5% 이하, 훨씬 보다 바람직하게는 "±5.0% 이하, 가장 바람직하게는 "±2.5% 이하, 특히 "±1.0% 이하로 편차가 난다.
- <41> 본 발명에 따르는 투여 형태는 생리학적 활성 물질(A)의 비교적 균질한 분포로 특징지어진다. 바람직하게는, 각각 용적이 1.0mm³인 투여 형태의 2개의 부분 분획에서 성분(A)의 함량은 서로 "±10% 이하, 보다 바람직하게는 "±7.5% 이하, 훨씬 보다 바람직하게는 "±5.0% 이하, 가장 바람직하게는 "±2.5% 이하, 특히 "±1.0% 이하로 편차가 난다.
- <42> 본 발명에 따르는 투여 형태의 총 중량은 바람직하게는 0.01g 내지 1.5g, 보다 바람직하게는 0.05g 내지 1.2g, 보다 바람직하게는 0.1 g 내지 1.0g, 가장 바람직하게는 0.2g 내지 0.9g, 특히 0.25g 내지 0.8g이다.
- <43> 바람직하게는, 본 발명에 따르는 투여 형태는 폴리알킬렌 옥사이드, 바람직하게는 폴리메틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드; 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리카보네이트, 폴리스티렌, 폴리아크릴레이트, 폴리(하이드록시 지방산), 예를 들면, 폴리(3-하이드록시부티레이트-코-3-하이드록시발레레이트)[바이오폴(Biopol)], 폴리(하이드록시발레르산), 폴리카프로락톤, 폴리비닐 알코올, 폴리에스테르아미드, 폴리에틸렌 숙시네이트, 폴리락톤, 폴리글리콜라이드, 폴리우레탄, 폴리비닐피롤리돈, 폴리아미드, 폴리락타이드, 폴리아세탈(예를 들면 임의로 개질된 측쇄를 갖는 폴리사카라이드), 폴리락티드/글리콜라이드, 폴리락톤, 폴리글리콜라이드, 폴리오르토에스테르, 폴리무수물, 폴리에틸렌 글리콜과 폴리부틸렌 테레프탈레이트[폴리액티브[®](Polyactive)]의 블록 중합체, 폴리무수물(폴리페프로산), 이들의 공중합체 및 언급된 2개 이상의 중합체들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 중합체(C)를 포함한다.
- <44> 고분자량 열가소성 폴리알킬렌 옥사이드, 특히 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드 또는 이들의 (블록) 공중합체가 바람직하다. 특히 바람직하게는 중량 평균 분자량(M_w) 또는 점도 평균 분자량(M)이 0.5 × 10⁶g/mol 이상, 바람직하게는 1.0 × 10⁶g/mol 이상, 보다 바람직하게는 2.5 × 10⁶g/mol 이상, 훨씬 보다 바람직하게는 5.0 × 10⁶g/mol 이상, 가장 바람직하게는 7.5 × 10⁵g/mol 이상 또는 7.5 × 10⁶g/mol, 특히 10 × 10⁶g/mol 이상, 바람직하게는 1.0 × 10⁶ 내지 15 × 10⁶g/mol인 고분자 폴리알킬렌 옥사이드, 특히 폴리에틸렌 옥사이드가

바람직하다. 당해 분야의 당업자는 M_w 또는 M 의 적합한 측정방법을 안다. 바람직하게는, M 은 레올로지 측정으로 측정하고 M_w 는 적합한 상에서 겔 투과 크로마토그래피(GPC)로 측정한다.

- <45> 중합체(C)의 점도는 25℃에서 바람직하게는 브룩필드 점도계, 모델 RVF(스핀들 번호 2/회전 속도 2rpm)를 사용하여 5중량% 수용액 속에서 측정할 때, 4,500 내지 17,600mPa/s(cP)이거나, 당해 점도계(스핀들 번호 1 또는 3/회전 속도 10rpm)를 사용하여 2중량% 수용액에서 측정할 때, 400 내지 4,000mPa/s(cP)이거나, 당해 점도계(스핀들 번호 2/회전 속도 2rpm)를 사용하여 1중량% 수용액에서 측정할 때, 1,650 내지 10,000mPa/s(cP)이다.
- <46> 중합체(C)는 바람직하게는 분말로서 사용한다. 이는 물 속에서 가용성일 수 있다.
- <47> 바람직하게는, 중합체(C)는, 투여 형태의 총 중량을 기준으로 하여, 20중량% 이상, 보다 바람직하게는 30중량% 이상, 훨씬 보다 바람직하게는 40중량% 이상, 가장 바람직하게는 50중량% 이상, 특히 60중량% 이상으로 사용한다. 바람직한 양태에서, 양은, 투여 형태의 총 중량을 기준으로 하여, 20 내지 49중량%이다.
- <48> 본 발명에 따르는 투여 형태는 하나의 투여 형태에서 복수의 생리학적 활성 물질(A)의 투여에 적합하다. 바람직하게는, 투여 형태는 오직 하나의 특정한 생리학적 활성 물질(A), 바람직하게는 영양 보충제 또는 치료제(=활성 약제학적 성분)를 포함한다.
- <49> 본 발명에 따르는 투여 형태의 총 중량을 기준으로 한 생리학적 활성 물질(A)의 중량 백분율은 바람직하게는 0.01 내지 95중량%, 보다 바람직하게는 0.5 내지 80중량%, 훨씬 보다 바람직하게는 1.0 내지 70중량%, 가장 바람직하게는 5.0 내지 60중량%, 특히 10 내지 50중량%이다. 바람직한 양태에서, 중량 백분율은 20중량% 초과이다.
- <50> 본 발명에 따르는 투여 형태의 바람직한 양태에서, 어떠한 항정신성 활성 물질을 포함하지 않는다. 당해 분야의 당업자는 물질이 항정신성 행동을 갖는다는 것을 안다. 심리학적 진행에 영향을 미치는 물질은 공통적으로 항정신성 행동을 갖는다. 즉, 심리학적 기능에서 특정한 행동을 갖는다. 따라서, 항정신성 행동을 갖는 물질은 기분을 상승시키거나 하강시켜 기분에 영향을 미칠 수 있다. 명세서의 목적상, 항정신성 행동을 갖는 물질은 특히 아편유사제, 흥분제, 진정제(바비투레이트 및 벤조디아제핀) 및 추가로 최면제를 포함한다. 바람직하게는, 항정신성 행동을 갖는 물질은, 특히 부적합하게 투여될 때(특히 오용의 목적을 갖고) 오용자에게 목적하는 효과, 즉 "흥분(kick)"을 제공하는 경구 투여와 비교하여 활성 성분 수준을 가속시켜 증가시키는 물질이다. 이러한 흥분은, 예를 들면, 분말화된 투여 형태가 비강으로 투여될 때, 즉 코로 흡입시 성취될 수 있다. 바람직하게는, 항정신성 행동을 갖는 물질은 원칙적으로 (적절한 용량, 투여 형태 및 투여 방법으로) 오용에 적합한 방식으로 인간 정신 활성 및/또는 감각 인식에 미치는 물질이다.
- <51> 하기의 아편제, 아편유사제, 진정제 또는 다른 최면제는 항정신성 행동을 갖는 물질이므로, 본 발명에 따르면 바람직하게는 투여 형태 속에 포함되지 않는다: 알펜타닐, 알로바르비탈, 알릴프로딘, 알파프로딘, 알프라졸람, 암페프라론, 암페타민, 암페타민일, 아모바르비탈, 아날레리딘, 아포코데인, 바르비탈, 베미돈, 벤질모르핀, 벤지트르아미드, 브롬아제팜, 브로티졸람, 부프레노르핀, 부토바르비탈, 부토르파놀, 카마제팜, 카르펜타닐, 케친/D-노르슈도페드린, 클로르디아제폭사이드, 클로바잠, 클로페나놀, 클로나제팜, 클로니타젠, 클로라제페이트, 클로디아제팜, 클록사졸람, 코카인, 코데인, 사이클로바르비탈, 사이클로르판, 시프레노르핀, 델타라제팜, 테소모르핀, 텍스트로모르아미드, 텍스트로프로폭시펜, 테조신, 디암프로마이드, 디아모르폰, 디아제팜, 디하이드로코데인, 디하이드로모르핀, 디하이드로모르폰, 디메녹사돌, 디메페타몰, 디메틸티암부텐, 디옥사페틸부티레이트, 디피파논, 드로나비놀, 엡타조신, 에스타졸람, 에토헤타진, 에틸메틸티암부텐, 에틸로플라제페이트, 에틸모르핀, 에토니타젠, 에토르핀, 펜캄파닌, 페네틸린, 펜피프라미드, 펜프로폴렉스, 펜탄일, 플루디아제팜, 플루니트라제팜, 플루르아제팜, 할라제팜, 할록사졸람, 헤로인, 하이드로코돈, 하이드로모르폰, 하이드록시페티딘, 이소메타돈, 하이드록시메틸-모르피난, 케타졸람, 케토베미돈, 레바세틸메타돌(LAAM), 레보메타돈, 레보르파놀, 레보펜아실모르판, 레보세마신, 로펜타닐, 로프라졸람, 로라제팜, 로르메타제팜, 마진돌, 메다제팜, 메페노렉스, 메페리딘, 메프로바메이트, 메타폰, 뎀타지놀, 메타조신, 메틸모르핀, 메트암페타민, 메타돈, 메트아쿠알렌, 3-메틸펜탄일, 4-메틸펜탄일, 메틸페니테이트, 메틸페노바르비탈, 메티피론, 메토폰, 미다졸람, 모다피닐, 모르핀, 피로핀, 나빌론, 날부펜, 날로르핀, 나르세인, 니코모르핀, 니메타제팜, 니트라제팜, 노르다제팜, 노르레보르파놀, 노르메타돈, 노르모르핀, 노르피파논, 오피움, 옥사제팜, 옥사졸람, 옥시코돈, 옥시코르폰, 파파버, 솜니페론, 파파버에톤, 페르놀린, 펜타조신, 펜토바르비탈, 페티딘, 페나독손, 페노모르판, 페나조신, 페노페리딘, 피미도닌, 풀코데인, 펜메트라진, 페노바르비탈, 펜터민, 피나제팜, 피프라드롤, 피리트라미드, 프라제팜, 프로파놀, 프로헵타진, 프로메돌, 프로페리딘, 프로폭시펜, 레미펜타닐, 섹부타바르비탈, 세

코바르비탈, 술펜타닐, 테마제팜, 테트라제팜, 탈리딘(시스 및 트랜스), 트라마돌, 트리아졸람, 비닐비탈, N-(1-메틸-2-피페리디노에틸)-N-(2-프리딜)프로피온아미드, (1R,2R)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀, (1R,2R,4S)-2-(디메틸아미노)메틸-4-(p-플루오르벤질옥시)-1-(m-메톡시페닐)사이클로헥산올, (1R,2R)-3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥실)-페놀, (1S,2S)-3-(3-디메틸아미노-1-에틸-2-메틸-프로필)-페놀, (2R,3R)-1-디메틸아미노-3-(3-메톡시-페닐)-2-메틸-펜탄-3-올, (1R,3R,6RS)-6-디메틸아미노메틸-1-(3-메톡시-페닐)-사이클로헥산-1,3-디올, 바람직하게는 라세미체로서의 3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-사이클로헥실)-페닐 2-(4-이소부틸-페닐)-프로피오네이트, 3-(2-디메틸아미노-메틸-1-하이드록시-사이클로헥실)페닐 2-(6-메톡시-나프탈렌-2-일)-프로피오네이트, 3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥스-1-엔일)-페닐 2-(4-이소부틸-페닐)-프로피오네이트, 3-(2-디메틸아미노메틸-사이클로헥스-1-엔일)-페닐 2-(6-메톡시-나프탈렌-2-일)-프로피오네이트, (RR-SS)-2-아세트옥시-4-트리플루오로메틸-벤조산 3-(2-디메틸아미노-메틸-1-하이드록시-사이클로헥실)-페닐 에스테르, (RR-SS)-2-하이드록시-4-트리플루오로메틸-벤조산 3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-사이클로헥실)-페닐 에스테르, (RR-SS)-4-클로로-2-하이드록시-벤조산 3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-사이클로헥실)-페닐 에스테르, (RR-SS)-2-하이드록시-4-메틸-벤조산 3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-사이클로헥실)-페닐 에스테르, (RR-SS)-2-하이드록시-4-메톡시-벤조산 3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-사이클로헥실)-페닐 에스테르, (RR-SS)-2-하이드록시-5-니트로-벤조산 3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-사이클로헥실)-페닐 에스테르, (RR-SS)-2',4'-디플루오로-3-하이드록시-비페닐-4-카복실산 3-(2-디메틸아미노메틸-1-하이드록시-사이클로헥실)-페닐 에스테르 및 상응하는 입체이성체 화합물, 각각 경우에 이들의 상응하는 유도체, 이들의 생리학적 혼화성 에난티오머, 입체이성체, 부분입체이성체 및 라세미체 및 에테르, 에스테르 또는 아미드와 같은 생리학적 혼화성 유도체, 및 각각의 경우에 이들의 생리학적 혼화성 화합물, 특히 이들의 염 및 용매화물, 예를 들면, 하이드로클로라이드.

- <52> 특히, 본 발명에 따르는 투여 형태 바람직하게는 아편유사제[A07DA, N01AH, N02A, R05DA, R05FA,], 바비투레이트[N01AF, N01AG, N03AA], 벤조디아제핀 유도체[N03AE], 아편제 중독 치료제[N07BC], 항불안제[N05B], 진정제 및 수면제[N05C], 정신자극제, 주의 결핍/과활성 장애(ADHD)의 치료제 및 기억증강제[N06B], 항구토제[A04A], 다이어트 제품을 포함하는 항비만제[A08A], 중추 근육 이완제[M03B] 및 해독제[V03AB]로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모든 물질을 포함하지 않는다. 여기서 각괄호의 참조번호는 치료제의 구별에 대해 WHO에 의해 사용되는 ATC Index[바람직한 버전: 2005년 또는 2006년 1월]에 상응한다. ATC Index에 대한 추가의 정보와 관련하여, 예를 들면, 문헌[참조: U Fricke, J Gunther, Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen für den deutschen Arzneimittelmarkt: Methodik der ATC-Klassifikation und DDD-Festlegung. ATC-Index mit DDD-Angaben, Wissenschaftliches Institut der AOK and Swiss Pharmaceutical Society, Index Nominum: International Drug Directory, CRC Press: 18th edition(January 31, 2004)]를 참조한다.
- <53> 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 투여 형태는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 모든 화합물을 포함하지 않는다.
- <54> (1) 진통제, 예를 들면, 아스피린, 아세타미노펜, 테플루니살 등,
- <55> (2) 마취제, 예를 들면, 리도카인, 프로카인, 벤조카인, 자일로카인 등,
- <56> (3) 항관절염제 및 소염제, 예를 들면, 페닐부타존, 인도메타신, 술린닥, 텍사메타손, 이부프로펜, 알로푸리놀, 옥시펜부타존 프로베네시드, 코티손, 하이드로코티손, 베타메타손, 텍사메타손, 플루오코르톨론, 프레드니솔론, 트리암시놀론, 인도메타신, 술린닥 및 이들의 염 및 상응하는 설파이드 등,
- <57> (4) 천식치료제, 예를 들면, 테오필린, 에페드린, 베클로메타손 디프로피오네이트, 에피네프린 등,
- <58> (5) 항요로감염제, 예를 들면, 설파르메독사졸, 트리메토프림, 니트로푸란토인, 노르플록시신 등,
- <59> (6) 항응고제, 예를 들면, 헤파린, 비스하이드록시 쿠마린, 와파린 등,
- <60> (7) 항경련제, 예를 들면, 디페닐하이단토인, 디아제팜 등,
- <61> (8) 항우울제, 예를 들면, 아미트립틸린, 클로르디아제폭사이드, 퍼페나진, 프로트립틸린, 이미프라민, 도제핀 등,
- <62> (9) 당뇨병 치료 및 혈당 조절에 적합한 물질, 예를 들면, 인슐린, 톨부타미드, 톨라자미드, 소마토트로핀, 아세토헥사미드, 클로르프로파미드 등,

- <63> (10) 항신생물제, 예를 들면, 아드리아마이신, 플루오우라실, 메토타렉사이트, 아스파라기나제 등,
- <64> (11) 항정신병 치료제, 예를 들면, 프로클로르페라진, 탄산리튬, 리튬 시트레이트, 티오리다진, 몰린돈, 플루페나진, 트리플루오페라진, 페페나진, 아미트립틸린, 트리플루프로마진 등,
- <65> (12) 항고혈압제, 예를 들면, 스피로노락톤, 메틸도파, 하이드랄라진, 클로니딘, 클로로티아자이드, 데세르피딘, 티몰롤, 프로판올롤, 메타프로롤, 프라조신 하이드로클로라이드, 레세르핀 등,
- <66> (13) 근육 이완제, 예를 들면, 메칼란, 단보롤렌, 사이클로벤자프린, 메토카바놀, 디아제팜, 숙시노일 클로라이드 등,
- <67> (14) 항원충제, 예를 들면, 클로르암페니콜, 클로로킨, 트리메토프림 및 설파메톡사졸,
- <68> (15) 살정제, 예를 들면, 논옥시놀,
- <69> (16) 항박테리아 물질, 예를 들면, β -락탐 항생제, 테트라사이클린, 클로르암페니콜, 네오마이신, 세폭시틴, 티에나마이신, 글라미시딘, 바시트라신, 설펜아미드, 아미노글리코사이드 항생제, 토브라마이신, 니트로푸라존, 날리딕산 및 동족체 및 플루달라닌/펜티지돈의 항균제 배합물,
- <70> (17) 항히스타민제 및 비충혈제거제, 예를 들면, 페릴라민, 클로르페니라민(예: 클로르페니라민 말레이트), 테트라하이드로졸린 및 안타졸린,
- <71> (18) 살균제 물질, 예를 들면, 이베멕틴,
- <72> (19) 항바이러스 물질, 예를 들면, 아시클로버 및 인터페론,
- <73> (20) 항진균제, 아메바살충제(amoebicidal), 편모충살충제(trichomonacidal) 또는 항원충제, 예를 들면, 폴리옥시에틸렌 노닐페놀, 알킬아릴 설펜네이트, 옥시퀴놀린 설펜이트, 미코나졸 니트레이트, 설펜닐 아미드, 칸디시딘, 설펜속사졸, 니사티딘, 클로트리마졸, 메트로니다졸 등 및
- <74> (21) 로속산트론, 테오픈린 또는 β -하이드록시에틸-테오픈린(에토픈린), 디펜하이드라민 또는 이의 하이드로클로라이드, 딜티아젠 또는 이의 하이드로클로라이드 및 디페닐에틸(아테노신).
- <75> 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 투여 형태는 비강 통로 및/또는 인두를 자극하는 물질, 즉 비강 통로 및/또는 인두로 투여될 때, 환자가 투여를 계속하고 싶지 않거나 할 수 없는 너무 불쾌한 물리적 반응, 예를 들면, 작열감을 일으키거나, 예를 들면, 비강 분비 또는 재채기의 증가로 인해 활성 성분의 섭취를 생리학적 방식으로 막는 물질도 포함하지 않는다. 비강 통로 및/또는 인두를 자극하는 물질의 추가의 예로는 작열감, 소양감, 재채기의 자극, 분비 증가 또는 당해 자극들 중의 2개 이상의 조합을 유발하는 물질이 있다. 상응하는 물질 및 이의 종래 사용되는 양은 당해 분야의 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들면, 비강 통로/또는 인두를 자극하는 몇몇 물질은 우수한 물질 약물의 하나 이상의 성분 또는 하나 이상의 식물 부분을 기본으로 한다. 상응하는 우수한 물질 약물은 그 자체로 당해 분야의 당업자에게 공지되어 있고, 예를 들면, 문헌[참조: "Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe" by Prof Dr Hildebert Wagner, 2nd revised edition, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982, pages 82 et seq]에 기재되어 있다. 상응하는 설명은 본원에 참조문헌으로서 기재되어 있고 공개내용의 일부로 간주된다.
- <76> 본 발명에 따르는 투여 형태는 더욱이 바람직하게는 생리학적 활성 물질(A)에 대한 모든 길항제, 바람직하게는 항정신성 물질에 대한 길항제, 특히 아편유사제에 대한 길항제를 포함하지 않는다. 생리학적 활성 물질(A)에 대한 적합한 길항제는 당해 분야의 당업자에게 공지되어 있고 그 자체로 존재하거나 이의 상응하는 유도체 형태, 특히 에스테르 또는 에테르로 존재하거나, 각각의 경우에 상응하는 생리학적 혼화성 화합물의 형태로 존재하거나, 특히 이의 염 또는 용매화물의 형태로 존재할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따르는 투여 형태는 각각의 경우 염으로 상응하는 생리학적 혼화성 화합물의 형태, 특히 염기, 염 또는 용매화물의 형태의 날록손, 날트렉손, 날메펜, 날리드, 날멕손, 날로르핀 또는 날루핀을 포함하는 그룹으로부터 선택된 길항제를 포함하지 않고 신경이완제, 예를 들면, 알로페리돌, 프로메타신, 플루페나진(플루오페노진), 페페나진, 레보메프로마진, 티오리다진, 페라진, 클로르프로마진, 클로르프로티신(클로르프로티아신), 주클로펜텍솔(주클로판텍솔), 플루펜텍솔(플루펜텍솔), 프로티펜딜(프리티펜딜), 조테피네, 벤페리돌(벤페리돌), 피팜페론(피파르메론), 멜페론(멜페론) 및 브롬페리돌을 포함하는 그룹으로부터 선택된 화합물을 포함하지 않는다.
- <77> 본 발명에 따르는 투여 형태는 더욱이 바람직하게는 어떠한 최토제도 포함하지 않는다. 최토제는 당해 분야의 당업자에게 공지되어 있고 그 자체로 존재하거나 이의 상응하는 유도체 형태, 특히 에스테르 또는 에테르로 존

제하거나, 각각의 경우에 상응하는 생리학적 혼화성 화합물의 형태로 존재하거나, 특히 이의 염 또는 용매화물의 형태로 존재할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따르는 투여 형태는 토근(ipecauanhae root)(이페각)의 하나 이상 성분을 기본으로 하는 최토제, 예를 들면, 문헌[참조: 'Pharmazeutische Biologie - Drogen und ihre Inhaltsstoffe' by Prof Dr Hildebert Wagner, 2nd revised edition, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1982]에 기재된 바와 같은 성분 에메틴을 기본으로 하는 최토제를 포함하지 않는다. 본원에서 상응하는 문헌의 설명은 참조문헌으로서 기재되어 있고 공개내용의 일부로 간주된다. 바람직하게는, 본 발명에 따르는 투여 형태는 또한 최토제로서 아포모르핀을 포함하지 않는다.

- <78> 마지막으로, 본 발명에 따르는 투여 형태는 바람직하게는 어떠한 고미물질도 포함하지 않는다. 고미물질 및 사용하기에 효과적인 양은 미국 특허공보 제2003/0064099A1호(이의 상응하는 공개내용은 본 발명의 공개내용으로 간주되고 참조문헌으로 인용된다)에 기재되어 있다. 고미물질의 예로는 아로마 오일, 예를 들면, 페퍼민트 오일, 유칼립투스 오일, 고미 아몬드 오일, 펜톨, 과일 아로마 물질, 레몬, 오렌지, 라임, 포도로부터의 아로마 물질 또는 이들의 혼합물 및/또는 데나토늄 벤조에이트를 포함한다.
- <79> 따라서, 본 발명에 따르는 투여 형태는 바람직하게는 항정신성 행동을 갖는 물질, 비강 통로 및/또는 인두를 자극하는 물질을 포함하지 않고, 생리학적 활성 물질(A)에 대한 길항제, 최토제 및 고미물질을 포함하지 않는다.
- <80> 바람직한 양태에서 본 발명에 따르는 투여 형태는 생리학적 활성 물질(A)로서 영양 보충제를 포함한다. 영양 보충제는 바람직하게는 식품에 일반적이지 않는 농축된, 측정된 형태로 하나 이상의 영양제를 포함한다. 이들은 다이어트가 불충분하거나 보충제가 필요한 경우에 매일 다이어트를 보충하기 위한 것이다. 바람직하게는, 영양 보충제는 비타민, 미네랄 보충제, 미량 원소, 효소, 지방산, 아미노산 및 항산화제로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 특히 바람직한 영양 보충제는 비타민, 프로비타민 및 이들의 유도체, 특히 레티놀, 칼시트리올, 토크페롤, 필로퀴논, 티아민, 리보플라빈, 엽산, 니아신(특히 니코틴아미드), 판토텐산, 피리독살, 코발라민, L-아스코르빈산, 바이오시틴, 바이오틴 및 카로테노이드이다.
- <81> 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 투여 형태는 생리학적 활성 물질(A)로서 의학 제품으로서의 투여 형태의 사용을 정당화되고 이의 효율에 책임이 있는 치료제(= 활성 약제학적 성분)를 포함한다. 본 발명에 따르는 투여 형태에서 적합한 치료제는 원칙적으로 모든 공지된 치료제이고, 치료제는 그 자체로서 이들의 유도체, 특히 에스테르 또는 에테르의 형태로, 또는 각각의 경우에 상응하는 생리학적 혼화성 화합물의 형태로, 특히 이의 상응하는 염 또는 용매화물의 형태로, 라세미체로서 또는 하나 이상 입체이성체(에난티오머 또는 부분입체이성체)의 풍부한 형태로 본 발명에 따르는 투여 형태 속에 존재할 수 있다.
- <82> 특히 바람직하게는, 본 발명에 따르는 투여 형태는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 물질(A) 또는 복수의 물질(A)을 포함한다
- <83> - 소화계 및 대사작용의 질병의 치료제 및 예방제[A], 특히 구강치료제[A01], 산증 관련 장애의 치료제 및 예방제[A02], 기능성 위장 장애의 치료제 및 예방제[A03], 세로토닌 5HT₃ 길항제[A04AA], 항히스타민제[A04AB], 담즙 및 간 치료제[A05], 완화제[A06], 장 항감염제[A07A], 장 흡수제[A07B], 탄수화물을 갖는 전해질[A07C], 장 소염제[A07E], 지사제 미세기관[A07F], 효소를 포함하는 소화제[A09], 당뇨병[A10]에 사용되는 약물, 비타민[A11], 미네랄 보충제[A12], 전신용 동화약물[A14] 및 식욕 흥분제[A15];
- <84> - 혈액 및 혈액 형성 기관의 질병의 치료제 및 예방제[B], 특히 항혈전제[B01], 항출혈제[B02], 빈혈제[B03] 및 다른 혈액학적 제제[B06],
- <85> - 심혈관계의 질병의 치료제 및 예방제[C], 특히 심장 치료제[C01], 항고혈압제[C02], 이뇨제[C03], 말초 혈관 확장제[C04], 혈관보호제[C05], 항저혈압제[C06A], β -아드레날린수용체 길항제[C07], 칼슘 채널 차단제[C08], 레닌-안지오텐신 시스템에 작용하는 제제[C09] 및 지질저하제[C10]
- <86> - 피부치료제[D], 특히 전신용 항진균제[D01B], 전신용 건선치료제[D05B], 전신용 여드름치료제[D10B]
- <87> - 비뇨생식계 및 성호르몬의 질병의 치료제 및 예방제[G], 특히 부인과 항감염제 및 방부제[G01], 분만촉진제[G02A], 교감신경흥분 노동 억제제[G02CA], 프로락틴 억제제[G02CB], 전신용 호르몬 피임약[G03] 및 비뇨기치료제[G04]
- <88> - 성호르몬 및 인슐린을 제외한 전신 호르몬제[H], 특히 뇌하수체 및 시상하부 호르몬 및 동족체[H01], 전신용 코티코스테로이드[H02], 갑상선제[H03], 췌장 호르몬[H04] 및 칼슘 항상성 조절제[H05],

- <89> - 전신용 항감염제[J], 특히 전신용 항생제[J01], 전신용 정균제[J02], 결핵균치료제[J04], 전신용 항바이러스제[J05], 면역성장액 및 면역글로불린[J06] 및 백신[J07],
- <90> - 항신생물제 및 면역조절제[L], 특히 항신생물제[L01], 내분비계 치료제[L02], 면역항분제[L03] 및 면역억제제[L04];
- <91> - 근골격계의 질병의 치료제 및 예방제[M], 특히 소염제 및 항류머티스제 제품[M01], 말초 근육 이완제[M03A], 즉시 작용 근육 이완제[M03C], 통풍치료제[M04] 및 뼈 질환 치료제[M05];
- <92> - 신경계의 질병의 치료제 및 예방제[N], 특히 살리실산 및 이들의 유도체[N02BA], 피라졸론[N02BB], 아닐리드[N02BE], 에르고트 알칼로이드[N02CA], 코티코스테로이드 유도체[N02CB], 선택적 세로토닌 5HT₁ 길항제[N02CC], 하이단토인 유도체[N03AB], 옥사졸리딘 유도체[N03AC], 숙신이미드 유도체[N03AD], 카복사아미드 유도체[N03AF], 지방산 유도체[N03AG], 항파킨슨제[N04]), 항정신병 치료제[N05A], 항우울제[N06A], 치매치료제[N06D], 부교감신경항분제[N07A] 및 항현훈제[N07C],
- <93> - 살균제 제품, 살충제 및 방충제[P], 특히 항원충제[P01], 구충제[P02] 및 음치료제, 살충제 및 방충제를 포함하는 외부기생충살충제(ectoparasitocides)[P03],
- <94> - 호흡계의 질병의 치료제 및 예방제[R], 특히 비강 제제[R01], 인후 제제[R02], 폐쇄성 기도질환용 약물[R03], 기침 억제제와의 배합물을 제외한 거담제[R05C] 및 전신용 항히스타민제[R06],
- <95> - 감각기관의 질병의 치료제 및 예방제[S], 특히 청각치료제[S02];
- <96> - 일반적인 영양제[V06] 및 치료학적 방사선 약물[V10],
- <97> 다시 한번 언급하면, 각괄호의 참조번호는 치료제의 구별에 대해 WHO에 의해 사용되는 ATC Index[바람직한 버전: 2005년 또는 2006년 1월]에 상응한다.
- <98> 바람직하게는 본 발명에 따르는 투여 형태는 하기의 그룹으로부터 선택된 하나의 물질(A) 또는 복수의 물질(A)을 포함한다.
- <99> 4-아미노메틸벤조산, 아바카버, 아바멕틴, 압시시맵, 아비벤단, 아브린, 아캄프프사트, 아카보스, 아세부톨롤, 아세클리딘, 아세클로페낙, 아세디아셀폰, 아세메타신, 아세노쿠마롤, 아세타졸아미드, 아세트아세트산, 아세틸 디곡신, 아세틸안드로메돌, 아세틸시스테인, β-아세틸디곡신, 아세틸히스타딘, 아세틸살리실산, 아세틸티오펜, 아시클로버, 아시피록스, 아시트레틴, 아클라루비신, 아코니틴, 아크리플라비늄 클로라이드, 아크리바스틴, 악티노퀴놀, 아실아미노페니실린, 아달리무맵, 아다팔렌, 아테포비르, 아테포비르 디피복실, 아테노신, 아테노신 포스페이트, 아테노신 트리포스페이트, 아디피오돈, 아드레날린, 에스신, 아갈시다제 알파, 아갈시다제 베타, 아가리신산, 아즈말린, 알라닌, 알벤다졸, 알쿠로늄, 알테스루킨, 알도스테론, 알렘투주맵, 알렌드론산, 알파칼시돌, 알푸조신, 알젤레레이트 F, 알리트레티노인, 알리자프라이드, 알란토인 F, 알로푸리놀, 알릴 이소트호다네이트, 알마실레이트 F, 알모트립탄, α-아세틸디곡신, 알프레놀롤, 알프로스타딜, 알테플라제, 알루미늄 글리시네이트 F, 알루미늄 하이드록사이드 F, 알루미늄 포스페이트 F, 알루미늄 트리포스메이트, 아만타딘, 암바존, 암브록솔, 암부토늄 브로마이드, 포름산, 아미카신, 아미도프린, 아미도트리조산, 아미포스틴, 아미카신, 아밀로라이드, 아미노아세트산, 아미노글루테미드, 아미노필린, 아미노퀴누라이드, 아미오다론, 아미술라이드, 아미트립틸린, 아미트립틸린, 암로디핀, 아몰록시, 아목시실린, 암포테리신 B, 암피실린, 암프레나버, 아밀메타크레졸, 아밀 아질산염, 아나그레라이드, 아나킨라, 아나스트로졸, 안크로드, 아니스트렙라제, 안타졸린, 안티트롬빈 III, 아포모르핀, 아프라클로니딘, 아프레피탄트, 아프린딘, 아프로티닌, 아르시투모맵, 아르기닌, 아리피프라졸, 삼산화 비소, 아르테메테르, 아르티카인, 아스코르빈산, 아스파라긴, L-아스파라기나제, 아스파르트산, 아타자나버, 아테놀롤, 아토목세틴, 아토르바스타틴, 아토시반, 아토바쿠온, 아트라쿠롬, 아트라쿠롬 베실레이트, 아트로핀, 아우라노핀, 아자프로파존, 아자티오프린, 아젤라인산, 아젤라스틴, 아지도티미딘, 아지트로마이신, 아즐로실린, 아스트레오남, N2 알라닌 레보글루타미드, p-아미노살리실산,
- <100> 바캄피실린, 바시트라신, 바클로펜, 발살라자이드, 밤부테롤, 바메탄, 바미핀, 바르메사클론, 바름 셀레이트 F, 바르니디핀, 바실릭시맵, 바트록소빈, 베카플레르민, 베클로메타손, 벤다무스틴(베다무스틴), 베평놀롤, 베미파린, 베낙티진, 베나제프릴, 벤시클란, 벤다작, 벤드로플롬티아자이드, 벤페리돌(벤페리돌), 벤프로페린, 벤세라자이드, 벤자세라이드, 벤자틴, 벤즈아트로핀, 벤즈브로마론, 벤조카인, 벤조일 퍼옥사이드, 벤지클란, 벤지다민, 벤질페니실린, 벤질페닐 글리콜레이트, 베타카로렌, 베타히스티딘, 베타히스틴, 베타메타손, 베타니콜, 베타술롤, 베타쿨 클로라이드, 베타아타이드, 베바시주맵, 바사로텐, 베자피브레이트, 비벤조늄 브로마이드, 비칼

루타미드, 비시세이트, 비포나졸, 비마토프로스트, 비페리덴, 비소프롤롤, 비발리루딘, 블레오마이신, 혈액 응고 인자 VII, VIII, IX, X, XIII, 보르나핀, 보르나프린, 보르테조밋, 보센탄, 보툴리눔 독소 B형, 브리모니딘, 브린졸아미드, 브리부딘, 브롬헥신, 브로모크립틴, 브롬페리돌, 브롬페니라민, 브로티졸람, 부테소나이드, 부디핀, 부펙사막, 부플로메딜, 부메타나이드, 부나조신, 부페닌, 부피바카인, 부프라놀롤, 부프로피온, 부세렐린, 부스피론, 부설판, 부탈라민, 부타닐리카인, 부테나핀, 부테타메이트, 부티놀린, 부티자이드, 부틸스코폴라미늄,

<101> 5-클로르카바크롤, C1 에스테라제 억제제, 카베르폴린, 카렉스머 아이오딘, 카페드린, 칼시포트리올, 칼시트론, 칼시트리올, 카밀로핀, 칸테사르탄 실레제틸, 칸레노산, 카페시타빈, 카프레오마이신, 캅사이신, 캅토프릴, 카라졸롤, 카발드레이트 F, 카바마제핀, 카바살레이트 칼슘, 카베녹솔론, 카르비도파, 카르비마졸, 카르비녹사딘, 카르보플라틴, 카글론산, 카르무스틴, 카로버린, 카르테오롤, 카르베딜롤, 카스포핀진, 세파클러, 세파드록실, 세팔렉신, 세팔로리딘, 세파만돌, 세파출린, 세프니디르, 세페핀, 세페타메트-피보틸, 세픽심, 세포디짐, 세포페라존, 세포탁심, 세포티암, 세폭시틴, 세프피롤, 세프포독심, 세프포독심-프로제틸, 세프프로질, 세프타지덤, 세프티부텐, 세프티죽심, 세프트리악손, 세푸독심, 셀렉코시브, 셀리프롤롤, 세르토파린, 세티리진, 세트리미드, 세트리노늄 브로마이드, 세트로렉스, 세투시맵, 세틸피리디늄, 케노디옥시콜라세트, 퀴닌, 퀴닌 철 시트레이트 F, 퀴닌 탄네이트 F, 클로람부실, 클로르암페니콜, 클로르부티놀, 클로르헥시딘, 클로르미다졸, 클로르부탄올, 클로로킨, 클로르옥실레놀, 클로르펜아민, 클로르페니신, 클로르펜옥사민, 클로르프로마진, 클로르프로텍센(클로르프로티아신), 클로르탈리돈, 클로르테트라사이클린, 클로르죽사존, 콜린, 콘드로틴 설페이트, 콜리오고나도트로핀 알파, 콜리오닉 고나도트로핀, 크리사로빈, 키모트립신, 시클레소나이드, 시클레타닌, 시클로피록스, 시클로스포린, 시도포버, 실라스타틴, 실라자프릴, 시메티딘, 시나칼세트, 신코카인, 신나리진, 신놀라제핀, 시프로폴록사신, 시사프라이드, 시사트라쿠름 베실레이트, 시스플라틴, 시탈로프람, 시티콜린, 클라드리빈, 클라리트로마이신, 클라불란산, 클레마스틴, 클렌부테롤, 클린다마이신, 클리오퀴놀, 클로베타솔, 클로베타손, 클로부티놀, 클로코르톨론, 클로드론산, 클로피브레이트, 클로미펜, 클로미프라민, 클로나제팜, 클로니딘, 클로파미드, 클로피도그렐, 클로스테볼 아세테이트, 클로스트리듐 보툴리눔, 클로트리마졸, 클록시퀸, 클로자핀, 코카르복실라제, 콜키신, 콜레칼시페롤, 콜레세베람, 콜레스티폴, 콜레스티라민, 콜포세틸 팔미테이트, 콜리스틴, 아연 아이와쉬 F, 코르티코렐린, 코르티코트로핀, 코티손, 크레졸, 크로코나졸, 크로모글리스산, 크로타미분, 크리오픈루오란, 쿠마린, 시아나미드, 시아노코발라민, 시클리진, 사이클로부티롤, 사이클로펜톨레이트, 사이클로포스파미드, 사이클로세린, 시프로헵타딘, 시프로테론, 시스테인, 시타라빈, 시타라빈,

<102> 2,4-디클로로벤질 알코올, 2-디에틸아미노에탄올, 다카르바진, 다클리주맵, 닥티노마이신, 달포프리스틴, 달테파린, 다나파로이드, 다나졸, 단트롤렌, 다피프라졸, 답손, 다르베포에틴 알파, 다리페나신, 다우노루비신, 데아몰, 데아놀(데아놀라스), 데카르바진, 텍타플루르 F, 테페리프론, 테퍼록사민, 텔라프릴, 테메클로사이클린, 테나버린, 테프레오타이드, 테쿨리눔, 테스플루란, 테시프라민, 테시루딘, 테스라노사이드, 테스토라타딘, 테스메니놀, 테소모프레신, 테소게스트렐, 테소옥시메타손, 테소옥시리리보뉴클라제, 테타즈름, 텍사메타손, 텍스클로르페니라민, 텍스이부프로펜, 텍스케토프펜, 텍스라죽산, 텍스트란, 텍스트로메토르판, 디아세레인, 디아세틸 모르핀, 디벤제핀, 디보터민 알파, 디클로페낙, 디클로펜아미드, 디다노신, 디엔스토롤, 다이노제스트, 디에틸 스틸베스트롤, 디플록사신, 디플루코르톨론, 디플루니살, 디지톡신, 디곡신, 디하이드랄라진, 디하이드로에르고코르닌, 디하이드로에르고크리스틴, 디하이드로에르고크립틴, 디하이드로에르고타민, 디하이드로에르고트옥신, 디하이드로타키스테롤, 디소프로필아민, 디칼륨 클로라제페이트, 딜티아젬, 디메하이드리네이트, 디메프라놀, 디메르카프롤, 디메틸 설펝사이드, 디메틴덴, 디나트리움셀레네이트, 디노프로스트, 디노프로스톤, 디오스민, 디펜하이드라민, 디펜옥실레이트, 디페닐피랄린, 디피베프린, 디프로필린, 디피리다몰, 디소피라미드, 디질소 모녹사이드, 디스티그민, 디설퍼람, 디트라놀, 디시라진, D-노르슈도에페드린, 도베실레이트 칼슘, 도부타민, 도세탁셀, 도페틸리드, 도라세트론, 돔페리돈, 도네페질, 도파민, 도펙사민, 도르나제 알파, 도르졸라미드, 도솔레핀, 독사프람, 독사조신, 도제핀, 독소루비신, 독시사이클린, 독시라민, 드로페닌, 드로페리돌, 드로스피레논, 드로트레고진 알파, 둘록세틴, 두타스테라이드, 디드로게스테론, N,N'-디하이드록시메틸 우레아,

<103> 에바스틴, 에코나졸, 에코티오페이트 요오다이드, 에팔리주맵, 에파비렌즈, 에플로르니틴, 철(III) 암모늄 시트레이트 F, 수퍼파라마크네틱 산화철, 엘카토닌, 엘레트립탄, 에데다스틴, 에메프로늄, 에메프로늄 카라제네이트, 에메틴, 엠트리시타빈, 에날라프릴, 에날라프릴라트, 엔플루란, 엔푸비르타이드, 에녹사신, 에녹사파린, 엔타카폰, 에페드린, 에페드린 라케페드린, 에피나스틴, 에피네프린, 에피루비신, 에프레레논, 에포에틴 알파, 에포에틴 베타, 에포에틴 델타, 에포프로스테놀, 에프라지논, 에프로사탄, 엠타코그 알파, 엠티피바타이드, 엠토테르민 알파, 에르도스테인, 에르고칼시페롤, 에르고메트린, 에르고타미드, 에르타페넴, 에리스로마이신, 에스시탈로프람, 에스몰롤, 에스메프라졸, 에스트라디올, 에스트라무스틴, 에스트리올, 에스트론, 에타크

린산, 에타미반, 에타너르셉트, 에타크리딘, 에탐부톨, 에타버린, 에티닐에스트라디올, 에티스테론, 에토숙시미드, 에티드론산, 에틸레프린, 에토돌락, 에토펜아메이트, 에토피브레이트, 에토피린, 에토미데이트, 에토노게스트렐, 에토포사이드, 에토리콥실, 에버롤리무스, 엑사메타지무스, 에세메스탄, 에제티미베,

<104> 3-플루오르티로신, 팜시클로버, 파모티딘, 펠바메이트, 펠비낙, 펠로디핀, 펜부펜, 펜딜린, 페노피브레이트, 페노테롤, 펜티코나졸, 펙소페나딘, 피브리노겐, 피브리놀리신, 필그라스탐, 피나스테라이드, 플라복사테, 플레카이니드, 플루클록사실린, 플루코나졸, 플루다라빈, 플루테옥시글루코즈¹⁸F, 플루드로코티손, 플루페남산, 플루마제닐, 플루메타손, 플루나리진, 플루나솔리드, 플루코시놀론 아세토나이드, 플루오시노나이드, 플루오코르톨론, 플루페나진(플루오페노진), 플루오레신 디라우레이트, 플루오레신 나트륨, 플루오로메톨론, 플루오로우라실, 플루오르인산, 플루오르실란, 플루오제틸, 플루오제틴, 플루벤텍솔, 플루페나진, 플루피르틴, 플루프레드니덴, 플루르비프로펜, 플루타미드, 플루티카손, 플루트리마졸, 플루바스타틴, 플루복사민, 폴린산, 폴리트로핀 알파, 폴리트로핀 베타, 엽산, 포메피졸, 포미비르센, 폰다파리눅스, 포르메스탄, 포르모테롤, 포삼프레나버, 포스카르너트, 포스페스트롤, 포스포마이신, 포시노프릴, 포스페니토인, 포테무스틴, 프라미세틴, 프라미세틴, 프로바트립탄, 풀버스타란트, 푸로반더, 푸사존긴, 푸시딘산, 피트산,

<105> 가바펜틴, 가도펜산, 가도부트롤, 가도디아미드, 가도펜테트산, 가도테리돌, 가도테르산, 가도테르산-메글루민, 가독세트산, 갈란타딘, 갈로파밀, 간시클로버, 가니렐릭스, 가티플록사신, 겐시타빈, 겐피브로질, 겐타마이신, 게페프린, 게스토덴, 글라티라머, 글리벤클라미드, 글리부르누리드, 글리클라자이드, 글리메피라이드, 글리피자이드, 갈리퀴돈, 글릭숙세파이드, 글루카곤, 글루타민, 글루탐산, 글리코피로늄, 글리코피로늄 브로마이드, 글리시르헤티산, 고나도렐린, 고세렐린, 글라미시딘, 그라니세트론, 그레파플록사신, 그리세오플루빈, g-스트로판틴, 구아자콜, 구아네딘, 구안파신,

<106> ¹³C 우레아, 4-하이드록시부티르산, 할시노나이드, 할로판트린, 할로메타손, 할로페리돌, 할로탄, 헴, 헤마토피린, 헤파린, 간염 B 백신, 헵타미놀, 헥소바르비탈, 헥소텐딘, 헥소프레날린, 히스타민, 히스티딘, 호마트르핀, 호모페나진, 인간 알부민, 히알우로니다제, 하이드랄라진, 히드라스티닌, 하이드로퀴논, 하이드로클로티아자이드, 하이드로코티손, 하이드로탈시데 F, 하이드록소코발라민, 하이드록시카바미드, 하이드록시클로로킨, 하이드록시신, 하이드록실아민, 하이드록시프로게스테론, 하이드록시진, 히메크로몬,

<107> 이반드론산, 이보파민, 이브리투모매파 티우세탄, 이부프로펜, 이부틸리드, 이다루비신, 이포스파미드, 일로프로스트, 이마티닙, 이마티닙 메실레이트, 이미다프릴, 이미글루세라제, 이미페넴, 이미프라민, 이미퀴모드, 이무노키닌, 인다나졸린, 인다파미드, 인디나버, 인듐 클로라이드¹¹¹In], 인도부펜, 인도메타신, 인도라민, 인플릭시맙, 이노신, 인슐린, 인슐린 아스파르트, 인슐린 테테미르, 인슐린 글라르진, 인슐린 글루리신, 인슐린 리스프로, 인터페론 알파, 인터페론 α-2b, 인터페론 알파콘-1, 인터페론 베타, 인터페론 β-1a, 인터페론 β-1b, 인터페론 감마, 이오비트리돌, 아이오딘, 아이오다미드, 이오딕산올, 이오폴루판¹²³I], 이오희솔, 이오페프롤, 이오파미돌, 이오펜톨, 이오프로마이드, 이오사르콜, 이오토롤란, 이오토록산, 이오버르솔, 이옥사갈산, 이옥시탈람산, 이파트로피움, 이베사탄, 이리노테칸, 이리노테칸, 이세파마이신, 이사미닐, 이소코나졸, 이소플루란, 이소루신, 이소니아지드, 이소니코틴산, 이소프레날린, 이소소르바이드, 이소스파글롬산, 이소트레티노인, 이속수프린, 이스라디핀, 이트라코나졸,

<108> 요사마이신,

<109> 과당간칼륨, 칼리디노게나제, 카나마이신, 카와인, 케부존, 케타민, 케토코나졸, 케토프로펜, 케토롤락, 케토티펜, 콜라게나제, 크레오소트, 라베탈롤, 라시디핀, 락티톨, 라미부딘, 라모트리진, 란레오타이드, 란소프라졸, 라로니다제, 라타노프로스트, 레플루노마이드, 레노그라스탐, 레피루딘, 레프카니디핀, 레트로졸, 루신, 루포로렐린, 레발로르판, 레바미솔, 레베트라세탐, 레보부놀롤, 레보부피바카인, 레보카바스타틴, 레보세티리진, 레보도파, 레보플록사신, 레보폴리네이트 칼슘, 레보메프로마진, 레보메타딜, 레보노르게스트렐, 레보프로필헥세드린, 레보시멘탄, 레보티록신, 리도카인, 린코마이신, 린단, 리네졸리드, 리오티로닌, 리시노프릴, 리수라이드, 로벨린, 로독사마이드, 로페프라민, 로메플록사신, 로무스틴, 로나졸락, 로피라미드, 로피나버, 로라타딘, 로라제팜 옥사이드, 이오르녹시감, 로사르탄, 로테프레드놀, 로바스타틴, 루메판트린, 루트로핀, 알파, 리메사이클린, 리네스트레놀, 리프레신, 리신,

<110> 마갈드라트, F, 마그네슘 피클레이트, 마그네슘-L-아스파르테이트, 만가포디퍼, 마니디핀, 마프로틸린, 메벤다졸, 메베베린, 메크로페녹세이트, 메클록사민, 메클로진, 메드로게스톤, 메드록시프로게스테론, 메페나민산, 메

플로퀸, 메게스트롤, 멜라가트란, 멜리트라센, 멜페론(멜페롤), 멜팔란, 메만틴, 메나디온, 메파크린, 메파르트 리신, 메페니토인, 메핀돌롤, 메피바카인, 메피라민, 메퀴놀, 메캅타민, 머캅토프린, 메로페넴, 메살라진, 메스 나, 메스테롤론, 메숙시미드, 메타클라제팜, 메타미졸, 메트암페타민, 메테놀론, 메테놀론 아세테이트, 메트포 민, 메타텔리늄, 메타졸라미드, 메텐아민, 메티오닌, 메토헥시탈, 메토티렉사이트, 5-메톡시프로살렌, 8-메톡시 프로살렌, 메틸 5-아미노레볼리네이트, 메틸베낙티즘 브로마이드, 메틸도파, 메틸에르고메트린, 메틸프레드니솔 론, 메틸로사닐륨, 메틸테스트스테론, 메틸티오닐 클로라이드, 메티세르가이드, 메틸디곡신, 메티프라놀롤, 메 토클로프라미드, 메토프롤롤, 메티켄(메트릭센), 메트로니다졸, 메실레틴, 메클로실린, 미안세린, 미코나졸, 미 도드린, 미페프리스톤, 미글리톨, 미글루스타트, 밀나시프란, 밀리논, 밀테포신, 미노사이클린, 미녹시딜, 미르 타자핀, 미소프로스톨, 미토브로니톨, 미토타이신, 미토탄, 밀록산트론, 미바쿠름 클로라이드, 미바쿠로늄, 미 졸라스틴, 모클로베마이드, 모엑시프릴, 몰그라모스팀, 몰시도민, 모메타손, 모노클로로아세트산, 몬테루카스트, 모록토코그 알파, 목사버린, 목시플록사신, 목소니딘, 무피로신, 미코페놀레이트 모페틸,

<111> 나디플록사신, 나드롤론, 데카노나테, 나드로파린 칼슘, 나프티드로푸릴, 나프티핀, 날부핀, 날리드, 날메펜, 날백손, 날록손, 날트렉손, 날루핀, 나파졸린, 2-나프톨, 나프록센, 나라트립탄, 나라트립탄, 나테글리나이드, 나트륨 아루로티오팔레이트, 나트륨 페닐부티레이트, 나트륨 플루오라이드, 나트륨 히알우로네이트, 나트륨 요 오다이드 [¹³¹I], 나트륨 몰리브데이트 [⁹⁹Mo], 나트륨 페닐부티레이트, n-부틸-p-아미노벤조에이트, n-부틸스코폴 라미늄 브로마이드, 네비볼롤, 네도크로밀, 네파조돈, 네포팜, 넬피나버, 네오마이신, 네오스티그민, 네오스티 그민 메틸설페이트, 네빌마이신, 네비라핀, n-헵틸-2-페닐 글리시네이트, 니카르디핀, 니케르폴린, 니세타미드, 니클로사민, 니코복실, 니코란딜, 니코틴, 니코틴 알데하이드, 니코틴아미드, 니코틴 레지네이트, 니코틴산, 니 코틴산 에스테르, 니코티닐 알코올, 니페디핀, 니플롬산, 니푸라텔, 닐바디핀, 니메슬라이드, 니모디핀, 니모라 졸, 니무스틴(니무스타틴), 니솔디핀, 니티시논, 니트렌디핀, 산화질소, 산화질소, 니트로푸란트인, 니트로글리 세린, 니자티딘, N-메틸에페드린, 노나코그 알파, 노니바미드, 노르아드레날린, 노렐게스트로딘, 노르에피네프 린, 노르에티스테론, 노르페네프린, 노르플록사신, 노르게스티메이트, 노르게스트렐, 노르트립틸린, 노스카핀, 니스타틴,

<112> 오비독심 클로라이드, 옥타플루오로프로판, 옥토코그 알파, 옥토드린, 옥트레오타이드, 온단세트론, 오플록사신, 올라플루르 F, 올란자핀, 올데스탄 메독소밀, 올로파타딘, 올살라진, 오메프라졸, 오모코나졸, 온 단세트론, 오피프라몰, 경구 콜레라 백신, 오르시프레날린, 올릴리스타트, 오르니프레신, 오르페나드린, 오셀타 미버, 오스테오제닉 프로테인-1(BMP-7), 옥사프로진, 옥사토마이드, 옥스카바제핀, 옥세드린 타르트레이트, 옥 세타카인, 옥시코나졸, 옥실로프린, 옥시트로피움, 2-옥소-3-메틸부티트리산, 2-옥소-3-메틸발레르산, 2-옥소-3-페닐프로피온산, 2-옥소-4-메틸발레르산, 옥스프레놀롤, 옥시부프로카인, 옥시부프로카인, 옥시부티딘, 옥시 부티딘, 옥시페드린, 옥시메타졸린, 옥시테트라사이클린, 옥시토신,

<113> 파클리탁셀, 팔리나버, 팔리비주맙, 팔로노세트론, 파미드론산, 판쿠로늄(판쿠르븀), 판토프라졸, 파파버린, 파 라세타몰, 파르알데하이드, 파레코시브, 파리칼시톨, 파르나파린, 파로모마이신, 파로색틴, 퍼플록사신, 퍼그릴 그라스팀, 퍼그인터페론 알파, 페그비소만트, 페테트렉세드, 펜부톨롤, 펜시글로버, 펜플루리돌, 페니실라민, 펜타에리트리톨 테트라니트레이트, 펜타미딘, 펜테트라졸, 펜테트레오타이드, 펜토산 폴리설페이트 나트륨, 펜 독시필린, 펜독시버린, 페라진, 페클로르산, 페플레나펜트, 페플리소펜트, 페플루트렌, 페르코라이드, 페린도프 릴, 페페나진, 펜아세틴, 페나마지드, 페나존, 페나조피리딘, 페니라민, 페놀, 페놀프탈레인, 펜옥시벤자민, 펜 옥시메틸페니실린, 펜프로쿠몬, 펜톨라민, 페닐알라닌, 페닐부타존, 페닐레프린, 페닐프로판올아민, 페닐톨라민, 페니토인, 플로로글루시놀, 플레드린, 프탈릴설파티아졸, 피소스티그민, 피토메나디온, 피토스테린, 피크르산, 필로카르핀, 피메크톨리무스, 피모자이드, 피나버름 브로마이드, 핀돌롤, 피오글리타존, 피팜페론, 피파제타이드, 피피쿠로늄 브로마이드, 피페미디산, 피펜줄레이트, 피페라실린, 피프린하이드리네이 트, 피라세탐, 피라루비신, 피르부테롤, 피렌제피네, 피리트라미드, 피록시감, 피브메실리남, 피조티펜, 포도필 로톡신, 폴리도카놀, 폴리카르보필, 폴리에스트라디올 포스페이트, 폴리믹신 B, 폴리믹신 B, 폴리스티렌설포산, 포르피머, 프라즈말린, 프라즈말론 비타르트레이트, 프라미펙솔, 프라노프로펜, 프라스테론, 프라마스타틴, 프 라제팜, 프라조신, 프레드니카르베이트, 프레드니솔론, 프레드니솔론, 프레가발린, 프로글루메타신(프레글루메 타신), 프리디놀, 프틸로카인, 프리마핀, 프리미돈, 프로카인, 프로카인아미드, 프로카바질, 프로카바진, 프로 실리딘, 프로게스테론, 프로글루메타신, 프로글루마이드, 프로구아닐, 프롤린, 프로메타진, 프로파세타몰, 프로 파페논, 프로판올롤, 프로피실린, 프로피버린, 프로포폴, 프로프라놀롤, 프로필티오우라실, 프로피페나존, 프로 타민, 프로타민 설페이트, 프로테인 C, 프로티펜딜(프리티펜딜), 프로트롬빈, 프로티오나미드, 프로티렐린, 프 록시메타카인, 프록시필린, 슈도에페드린, 풀모날, 피란텔, 피라지나미드, 피리도스티그민, 피리도스티그민 브

로마이드, 피리독신, 3-프리딜메탄올, 피리메타민, 피리티온 아연, 피리티놀, 피로갈롤, 피르비늄, 피르비늄 염 보네이트,

<114> 수은 아마이드 클로라이드, 퀴티아핀, 퀴나폴라이드, 퀴나프릴, 퀴누프리스틴,

<115> 라베프라졸, 라세카보트릴, 라케페드린, 랄록시펜, 랄티트렉세드, 라미프릴, 라니티딘, 라사질린, 라스부리카제, 라우바신, 레복세틴, 레파글리나이드, 레프로테톨, 레세르핀, 레소르시놀, 레테플라제, 레티놀, 레비파린, 리바비린, 리보플라빈, 리파부틴, 리팜피신, 리파마이신, 리팍시민, 릴메니딘, 릴루졸, 리멕솔론, 리센드론산, 리스페리돈, 리토나버, 리투스맙, 리바스티그민, 리자트립탄, 로쿠로늄 브로마이드, 로페콕시브, 로피니롤, 로피바카인, 로피바카인, 로시틀리타존,

<116> 적색 황산수은 F, 록사티딘, 록시트로마이신, 살부타몰, 살리실산, 살메테롤, 질산, 아질산, 살버린, 사마리움 [¹⁵³Sm] 렉시드로남, 사퀴나버, 황 핵사플루오라이드, 스코폴라민, 셀레길린, 셀레늄 실파이드, 혈청, 세르모렐린, 세르타코나졸, 세르틴돌, 세르트랄린, 세버라머, 세보플루란, 시부트라민, 염화은 F, 설테나필, 실리비딘, 심바스타틴, 시롤리무스, 솔리페나신, 포름알데하이드 용액, 소마토스타틴, 소마트로핀, 소탈몰, 스파글륨산, 스파르테인, 스펙티노마이신, 스피라마이신, 스피라프릴, 스피로노락톤, 스타부딘, 스트렙토도르나제, 스트렙토키나제, 스트렙토마이신, 스트론튬 라벨레이드, 스트론튬 클로라이드, 스트리키닌, 수크랄페이트 F, 숯박탐, 숯레소맙, 숯파세타미드, 설파디아진, 설파디메톡신, 설파구아니딘, 설파메라진, 설파메톡사졸, 설파메톡시디아진, 설파메톨, 설파닐아미드, 설파살라진, 설파티아졸, 설피소미딘, 술린닥, 술로텍사이드, 황 핵사플루오라이드, 설피라이드, 설프로스톤, 숯타미실린, 숯티암, 수마트립탄, 속사메토늄,

<117> 타칼시톨, 타크롤리무스, 타달라필, 타목시펜, 탐솔로신, 타소너르민, 타우로리딘, 타자로텐, 타조박탐, 테가푸르, 타이코플라린, 텔리쓰로마이신, 텔미사탄, 테모포르핀, 테모졸로마이드, 테빅테플라제, 테니포사이드, 테노포버, 테노포버 디소프록실, 테녹시캄, 테라조신, 테르비나핀, 테르부탈린, 테르페나딘, 테리파라타이드, 테리지폰, 테리프레신, 테스트스테론, 테스트스테론 프로피오네이트, 테스트스테론 운데카노네이트, 테트라카인, 테트라코삭타이드, 테트라사이클린, 테트라플루오로시추공트-1+, 테트로포스민, 테트리졸린, 탈륨 클로라이드 [²⁰¹Tl], 테오브로민, 테오드레날린, 테오드레날린, 테오필린, 티아아졸, 티아민, 티에틸페라진, 티오킨노사이드, 티오펜탈, 티오리다진, 티오테파, 트레오닌, 트롬빈, 트롬보키나제, 티몰, 티로트로핀 알파, 티아가빈, 티아네프틴, 티아프라이드, 티볼론, 티클로피딘, 티루드론산, 티몰롤, 틴자파린, 티오코나졸, 티오구아닌, 티오토로피움 브로마이드, 티릴라자드, 티로피반, 티소푸린, 티자미딘, 티자니딘, 토브라마이신, 토카이나이드, 툴라졸린, 툴부타미드, 툴카폰, 툴페나민산, 툴메탄, 툴페리손, 툴페토딘, 토피라메이트, 토포테칸, 토라바나이드, 토레미펜, 트라마졸린, 트란도라프릴, 트라넥삼산, 트라닐키프로민, 트라피딜, 트라즈투주맙, 트라보프로스트, 트라조돈, 트레티노인, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토나이드, 트리암테렌, 트리클로로아세트산, 트리에틸페라진, 트리플루오페라진, 트리플루프로마진, 트리헥시페니딜, 트리메부틴, 트리메카인, 트리메게스톤, 트리메타지딘, 트리메토프림, 트리미프라민, 트리펠레나민, 트리프몰리딘, 트리프토렐린, 트리토쿠알린, 트로포스파미드, 트로만타딘, 트로메타몰, 트로피카미드, 트로피세트론, 트로스폼, 트립토판, 투보쿠라린 클로라이드, 툴루부테롤, 툴록사몰, 티로신, 티로스리신,

<118> 우노프로스톤, 우라피드, 우라피딜, 우로키나제, 우르소데옥시콜산,

<119> 발라시클로버, 발데콕시브, 발간시클로버, 바린르, 발프로산, 발사르탄, 반코마이신, 바르테나필, 베쿠로늄(버쿠르늄), 베쿠로늄 브로마이드, 벤라팍신, 베라파밀, 베르테포르핀, 비가바트린, 빌록사신, 빈블라스틴, 빈카민, 빈크리스틴, 빈데신, 비노렐빈, 빈포세틴, 비퀴딜, 보리코나졸, 보투무맙,

<120> 과산화수소,

<121> 잔티놀 니코티네이트, 지멜라가트란, 지파미드, 자일로메타졸린,

<122> 요힘빈, 이트륨⁹⁰Y 클로라이드,

<123> 잘시타빈, 잘렘톤, 자나미버, 지도부딘, 아연 아세테이트 디하이드레이트, 아연 클로라이드, 아연 시트레이트, 아연 셀페이트, 지프라지돈, 조페노프릴, 졸레드론산, 줄미트립탄, 줄피렘, 줄피렘 타르트레이트, 조니사미드, 조피클론, 조페피네 및 주클로펜티솔(주클로판티솔).

<124> 상기 언급한 화합물은 주로 당해 분야의 당업자에게 공지된 국제일반명(INN; International Nonproprietary Names)에 의해 호칭된다. 추가의 자세한 사항은, 예를 들면, 문헌[참조: International Nonproprietary

Names(INN) for Pharmaceutical Substances, World Health Organisation(WHO)]에 기재되어 있다.

- <125> 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 투여 형태는 1,1-(3-디메틸아미노-3-페닐펜타메틸렌)-6-플루오르-1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]인돌, 특히 이의 헤미시트레이트, 1,1-[3-디메틸아미노-3-(2-티엔일)-펜타메틸렌]-1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]인돌, 특히 이의 시트레이트 및 1,1-[3-디메틸아미노-3-(2-티엔일)-펜타메틸렌]-1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]-6-플루오르-인돌, 특히 이의 헤미시트레이트로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나의 물질(A) 또는 복수의 물질들(A)을 포함한다. 상기 언급한 물질은 당해 분야[참조: 국제 공개공보 제W02004/043967호, 국제 공개공보 제W02005/066183호]에 공지되어 있다.
- <126> 더욱이, 본 발명에 따르는 투여 형태의 필요한 내파열성의 성취 이외에, 하나 이상의 천연, 반합성 또는 합성 왁스(D)(= 성분(D))를 사용할 수 있다. 연화점이 50℃ 이상, 보다 바람직하게는 55℃ 이상, 훨씬 보다 바람직하게는 60℃ 이상, 가장 바람직하게는 65℃ 이상, 특히 70℃ 이상인 왁스가 바람직하다. 특히 카르나우바 왁스 및 밀랍이 바람직하다. 카르나우바 왁스가 꽤 특히 바람직하다. 카르나우바 왁스는 카르나우바 야자나무의 잎으로부터 수득된 천연 왁스이고 연화점은 80℃ 이상이다. 왁스 성분의 추가의 사용으로, 투여 형태의 내파열성이 400N 이상, 바람직하게는 500N 이상이 되게 하는 양으로 하나 이상의 중합체(C)와 함께 사용된다.
- <127> 고체 투여 형태의 제형에 대해 일반적인 공지된 부형제가 부형제(B)로서 사용하기에 적합하다. 바람직하게는, 이들은 활성 성분, 바람직하게는 소수성 또는 친수성, 바람직하게는 친수성 중합체, 꽤 특히 바람직하게는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 및/또는 향산화제의 방출에 영향을 미치는 가스제, 예를 들면, 트리아세틴 및 폴리 에틸렌 글리콜, 바람직하게는 저분자량 폴리에틸렌 글리콜, 부형제이다. 중합체, 특히 바람직하게는 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 에스테르 및/또는 아크릴산 수지는 친수성 매트릭스 물질로서 바람직하게 사용된다. 에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시메틸셀룰로오스, 폴리(메트)아크릴 산 및/또는 이들의 유도체, 예를 들면, 이의 염, 아마이드 또는 에스테르는 매트릭스 물질로서 꽤 특히 바람직하게 사용된다.
- <128> 적합한 향산화제는 아스코르빈산, 부틸하이드록시아니솔(BHA), 부틸하이드록시톨루엔(BHT), 아스코르빈산염, 모노티오글리세롤, 인산, 비타민 C, 비타민 E 및 이들의 유도체, 나트륨 비술파이트, 특히 바람직하게는 부틸하이드록시톨루엔 또는 부틸하이드록시아니솔 및 α -토코페롤이다.
- <129> 향산화제는, 투여 형태의 총 중량을 기준으로 하여, 바람직하게는 0.01 내지 10중량%, 바람직하게는 0.03 내지 5중량%이다.
- <130> 본 발명에 따르는 투여 형태는 이의 내파열성으로 인해, 이들이 일반적인 분쇄 수단, 예를 들면, 막자 사발 및 막자에 의해 산제화될 수 없다는 사실로 특징지어진다. 이는 과용량이 실질적으로 불가능하다는 것을 의미한다. 그러나, 투여 형태의 내파열성을 추가로 증가시키기 위해, 본 발명에 따르는 투여 형태는 부형제(B)로서 내파열성을 향상시키기 위한 수단을 추가로 포함할 수 있다.
- <131> 본 발명에 따르는 투여 형태는 바람직하게는 고체이고 경구 투여, 질내 투여 또는 직장내 투여, 바람직하게는 경구 투여에 적합하다. 바람직하게는 필름 형태가 아니다. 추가의 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 투여 형태는 정제 형태, 캡슐로 또는 경구 삼투압 치료학적 시스템(OROS; oral osmotic therapeutic system)의 형태로 존재한다.
- <132> 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 투여 형태는 정제로서 존재한다.
- <133> 본 발명에 따르는 투여 형태는 다중-과립형, 바람직하게는 미세정제, 미세캡슐, 미세펠렛, 과립, 회전타원체, 비드 또는 펠렛의 형태로 존재하거나, 임의로 캡슐로 포장되거나 정제, 바람직하게는 경구 투여용 정제로 압축될 수 있다. 이로써, 바람직하게는 각각의 입자는 그 자체로 내파열성이 400N 이상이고, 임의로 또한 이로부터 제조된 정제이다.
- <134> 바람직하게는, 다중-과립형은 0.1 내지 3mm, 특히 바람직하게는 0.5 내지 2mm에서 크기 또는 크기 분포를 갖는다. 목적하는 투여 형태에 따라, 일반적인 부형제(B)는 임의로 또한 투여 형태의 제형에 사용된다.
- <135> 본 발명에 따르는 투여 형태는 상이한 방법(이는 하기에 보다 자세히 기술되어 있다)으로 제조할 수 있고, 본 발명은 또한 이들 방법들 중의 하나에 의해 수득 가능한 투여 형태에 관한 것이다.
- <136> 본 발명에 따르는 투여 형태의 제조방법은 바람직하게는
- <137> 성분(A), 임의로 성분(B), 성분(C), 임의로 성분(D)를 혼합하는 단계(a),

- <138> 임의로 단계(a) 혼합물로부터 수득된 혼합물, 바람직하게는 단계(a)로부터 수득된 혼합물에 열 및/또는 힘을 가 하면서(이때, 제공된 열의 양은 바람직하게는 성분(C)를 이의 연화점으로 가열하기에 충분하지 않다) 혼합물을 미리 형성하는 단계(b),
- <139> 혼합물에 열과 힘을 가하여(이때, 열의 공급은 힘을 가하는 동안 및/또는 가하기 전에 일어날 수 있고 제공된 열의 양은 적어도 성분(C)를 이의 연화점으로 가열하기에 충분하다) 경화시키는 단계(c),
- <140> 임의로 경화된 혼합물을 단품화(singulating)시키는 단계(d),
- <141> 임의로 투여 형태를 형성하는 단계(e) 및
- <142> 임의로 피막으로 도포하는 단계(f)를 포함한다.
- <143> 열은 직접 또는 초음파에 의해 제공될 수 있다. 힘의 인가 및/또는 투여 형태의 형성은, 예를 들면, 직접 정제 화에 의해 또는 적합한 압출기, 특히 2축 압출기(롤러 다이 압출기) 또는 유성 기어 압출기에 의해 일어날 수 있다.
- <144> 가기의 방법 변형이 특히 바람직하다.
- <145> 방법 변형 1:
- <146> 당해 양태에서, 본 발명에 따르는 투여 형태는 바람직하게는 압출기의 사용없이 제조되고, 바람직하게는 성분 (A), 임의로 성분(B), 성분(C) 및 임의로 존재하는 성분(D)를 혼합되고, 임의로 과립화 후, 수득된 혼합물은 열 의 선행 또는 동시 인가로 투여 형태로 형성된다.
- <147> 투여 형태를 제조하기 위한 이러한 가열 및 힘의 인가는 압출기의 사용없이 수행된다.
- <148> 성분(A), 임의로 성분(B), 성분(C) 및 임의로 성분(D)의 혼합은 당해 분야의 당업자에게 공지된 혼합기 속에서 수행한다. 혼합기는, 예를 들면, 롤 혼합기, 진탕 혼합기, 진단 혼합기 또는 강제 혼합기일 수 있다.
- <149> 수득된 혼합물은 바람직하게는 열의 선행 또는 동시 인가와 함께 힘의 인가에 의해 본 발명에 따르는 투여 형태 로 직접 형성된다. 예를 들면, 혼합물은 직접 정제화에 의해 정제로 형성될 수 있다. 열의 동시 인가와 함께 직접 정제화로, 타정기, 즉 하부 편치, 상부 편치 및 다이는 압축될 혼합물을 중합체 성분(C)의 연화점 이상으 로 가열한 후, 압축하는 데 사용된다. 열의 선행 인가와 함께 직접 정제화로, 압축될 물질은 성분(C)의 연화점 이상으로 정제화 바로 전에 가열된 후, 타정기에 의해 압축된다.
- <150> 따라서, 예를 들면, 상부 편치, 하부 편치 및 직경 10mm 및 만곡 반경 8mm의 정제용 다이를 갖는 타정기를 80℃ 에서 분말 혼합물 300mg을 압축하는 데 사용할 수 있고, 이때, 예를 들면, 2kN 또는 4kN의 힘을 가할시 수득된 압력을, 예를 들면, 15초 동안 유지할 수 있다.
- <151> 성분(A), 임의로 성분(B), 성분(C) 및 임의로 성분(D)의 수득된 혼합물은 또한 우선 과립화된 후, 열의 선행 또 는 동시 인가와 함께 힘의 인가하에 본 발명에 따르는 투여 형태로 형성될 수 있다.
- <152> 힘을 가하는 각각의 경우에, 이는 투여 형태의 내과열성이 400N 이상, 420N, 440N, 460N, 480N, 바람직하게는 500N 이상 성취될 때까지 유지된다.
- <153> 과립화는 습윤 과립화 또는 용융 과립화에 의해 공지된 과립기 속에서 수행할 수 있다.
- <154> 본 발명에 따르는 투여 형태를 제조하기 위한 각각의 공지된 방법 단계, 특히 가열 및 힘의 동시 또는 후속적 인가는 압출기의 사용없이 수행한다.
- <155> 방법 변형 2:
- <156> 당해 방법 변형에서, 본 발명에 따르는 투여 형태는 압출기에 의해 열변형에 의해 제조하고, 이를 사용하지 않 으면 압출물의 탈색이 관찰된다.
- <157> 이러한 열변형에 의해 유발된 탈색의 정도를 조사하기 위해, 투여 형태를 구성하는 출발 성분들의 혼합물의 색 상은 우선 색 부여 성분, 예를 들면, 착색 안료 또는 착색 성분(예: α-토코페롤)의 첨가없이 측정한다. 이어 서, 당해 조성물을 본 발명에 따라 열변형시키고, 압출물의 냉각을 포함하는 모든 방법 단계는 불활성 가스 대 기하에 수행한다. 이와 비교의 방식으로, 동일한 조성물은 동일한 방법을 사용하지만 불활성 가스 대기없이 제 조한다. 착색은 출발 조성물로부터 본 발명에 따라 제조된 투여 형태 및 비교의 목적상 제조된 투여 형태로 측 정한다. 측정은 문헌[참조: "Munsell Book of Colour" from Munsell Colour Company Baltimore, Maryland,

USA, 1966 edition]의 도움하에 수행한다. 본 발명에 따라 변형된 투여 형태의 착색은 식별 번호 N 9.5의 착색을 갖지만, 기껏해야 식별 번호 5Y 9/1의 착색을 갖는 경우, 열변형은 "무탈색"으로서 분류된다. 투여 형태가 식별 번호 5Y 9/2 이상의 색상을 가질 때, "Munsell Book of Colour"에 따라 측정하고, 열변형은 "유탈색"으로 분류된다.

- <158> 놀랍게도, 본 발명에 따르는 투여 형태는 전체 제조 방법이 열변형에 대해 압출기에 의해 불활성 가스 대기하에, 바람직하게는 질소 대기하에 수행되는 경우 상기 분류에 따라 분류될 수 있는 탈색을 나타내지 않는다.
- <159> 본 발명에 따르는 투여 형태의 제조를 위한 본 발명에 따르는 당해 변형은
- <160> 성분(A), 임의로 성분(B), 성분(C) 및 임의로 존재하는 성분(D)가 혼합되고(z),
- <161> 수득된 혼합물이 성분(C)의 연화점 이상으로 압출기 속에서 가열되고 압출기의 출력 구멍을 통해 힘의 인가에 의해 압출되고(y),
- <162> 여전히 플라스틱인 압출물을 단품화하고 투여 형태로 형성되거나(x)
- <163> 냉각되고 임의로 재가열된 단품화된 압출물을 투여 형태로 형성되는 사실[이때, 방법 단계(y) 및 단계(x) 및 임의로 방법 단계(z) 및 단계(w)는 불활성 가스 대기하에, 바람직하게는 질소 대기하에 수행된다]로 특징지어진다.
- <164> 방법 단계(z)에 따르는 성분의 혼합은 압출기 속에서도 일어날 수 있다.
- <165> 성분(A), 임의로 성분(B), 성분(C) 및 임의로 성분(D)의 혼합물은 당해 분야의 당업자에게 공지된 혼합기 속에서 수행할 수도 있다. 혼합기는, 예를 들면, 롤 혼합기, 진탕 혼합기, 전단 혼합기 또는 강제 혼합기일 수 있다.
- <166> 추가의 성분과의 혼합 전에, 성분(C) 및 본 발명에 따라 임의로 존재하는 성분(D)는 바람직하게는 항산화제 속에 제공된다. 이는 2개의 성분(C)을 항산화제와 혼합함으로써, 바람직하게는 항산화제를 고도의 휘발성 용매 속에서 용해시키거나 균질화시키고 당해 용액 또는 현탁액을 성분(C) 및 임의로 존재하는 성분(D)와 균질하게 혼합하고 건조에 의해, 바람직하게는 불활성 가스 대기하에 용매를 제거함으로써 수행할 수 있다.
- <167> 성분(C)의 연화점 이상으로 압출기 속에서 가열된 바람직하게는 용융된 혼합물은 압출기로부터 하나 이상의 시추공(bore)을 갖는 다이를 통해 압출된다.
- <168> 본 발명에 따르는 방법 공정의 성능은 적합한 압출기, 바람직하게는 축 압출기(톨러 다이 압출기)의 사용을 필요로 하고, 2개의 축(톨러)가 장착된 압출기가 특히 바람직하다.
- <169> 압출은 바람직하게는 압출된 스트랜드의 팽창이 바람직하게는 50% 이하(즉, 직경 6mm의 압출 다이를 사용할 때, 예를 들면, 압출된 스트랜드의 직경이 9mm 이하이어야 한다)이 되도록 수행한다. 보다 바람직하게는, 스트랜드의 팽창은 40% 이하, 훨씬 보다 바람직하게는 35% 이하, 가장 바람직하게는 30% 이하, 특히 25% 이하이다. 놀랍게도, 압출기 속에서 압출된 물질이 혹독한 기계적 스트레스에 노출될 때, 스트랜드의 상당한 팽창이 일어남으로써 압출된 스트랜드의 성질, 특히 기계적 성질의 바람직하지 않은 불규칙성을 유발하는 것으로 밝혀졌다.
- <170> 바람직하게는, 압출기는 2개 이상의 온도 구역을 포함하고, 공급 구역으로부터의 다운스트림인 첫번째 구역 및 임의로 혼합 구역에서, 혼합물의 가열은 적어도 성분(C)의 연화점 이하에서 발생한다. 혼합물의 토출량은 바람직하게는 2.0kg 내지 8.0kg/h이다.
- <171> 성분(C)의 연화점 이상으로 가열한 후, 용융된 혼합물을 축에 의해 운반하고, 추가로 균질화시키거나, 압축시키거나 밀집시켜, 압출기 다이로부터의 출현 직후, 이의 최소 압력이 5bar, 바람직하게는 10bar 이상이 되고, 다이가 포함하는 시추공의 수에 따라 압출된 스트랜드(들)로서 다이를 통해 압출한다. 다이 지오메트리 또는 시추공의 지오메트리는 자유롭게 선택 가능하다. 예를 들면, 다이 또는 시추공은 원형, 장타원형 또는 타원형 단면적을 가질 수 있고, 원형 단면적의 직경은 바람직하게는 0.1mm 내지 15mm이고, 장타원형 단면적은 바람직하게는 최대 세로로 21mm 확장되고 가로로 10mm로 확장된다. 바람직하게는, 다이 또는 시추공은 원형 단면적을 갖는다. 본 발명에 따라 사용된 압출기의 케이싱(casing)은 가열하거나 냉각시킬 수 있다. 상응하는 온도 조절, 즉 가열 또는 냉각은 압출될 혼합물이 적어도 성분(C)의 연화점에 상응하는 평균 온도(생성물 온도)을 갖고 가공될 생리학적 활성 물질(A)이 손상되지 않을 수 있는 온도 이상으로 상승하도록 정한다. 바람직하게는, 압출될 혼합물의 온도는 180℃ 미만, 바람직하게는 150℃ 미만으로 조정하지만, 적어도 성분(C)의 연화점으로

조정한다.

- <172> 용융된 혼합물의 압출 및 임의로 압출된 스트랜드(들)의 냉각 후, 압출물은 바람직하게는 단품화시킨다. 이러한 단품화는 바람직하게는 순환 또는 회전 나이프, 물 제트 절단기, 와이어, 블레이드에 의해 또는 레이저 절단기에 의해 압출물을 절단함으로써 수행할 수 있다.
- <173> 불활성 가스 대기는 중간체 또는 본 발명에 따르는 투여 형태의 임의로 단품화된 압출물 또는 최종 형태의 최종 저장에 필수적이지 않다.
- <174> 단품화된 압출물은 투여 형태에 최종 형태를 부여하기 위해 종래의 방법으로 펠렛화시키거나 정제로 압축시킬 수 있다. 그러나, 또한 압출된 스트랜드를 단품화시키고, 이들을 이의 외부 슬리브에서 반대 리세스를 포함하는 반회전 캘린더 롤에 의해 최종 형태, 바람직하게는 정제로 형성하고, 이들을 종래의 방법으로 단품화시킬 수 없다.
- <175> 임의로 단품화된 압출물이 최종 형태로 즉시 형성되지 않고 대신 저장을 위해 냉각된다면, 저장 기간 후, 불활성 가스 대기, 바람직하게는 질소 대기가 제공되어야 하고 가소화 및 투여 형태로의 최종 형성까지 저장된 압출물의 가열 동안 유지되어야 한다.
- <176> 압출기 및 이의 지오메트리에서 운반 디바이스의 회전 속도를 조절함으로써 그리고 가소화된 혼합물의 압출을 위해 필요한 압력이 바람직하게는 압출 바로 직전에 압출기 속에서 확립되는 방식으로 출력 구멍을 수직화함으로써 압출기에서 적어도 가소화된 혼합물로 힘의 인가를 조정한다. 내파열성이 400N 이상, 바람직하게는 500N 이상인 투여 형태를 제조하기 위해 각각의 특징한 조성물에 필요한 압출 매개변수는 간단한 사전 시험으로 확립할 수 있다. 예를 들면, 축 직경 18mm의 타입 마이크로(Micro) 27 GL 40 D[제조사: 라이스트리츠(Leistritz), 소재지: 독일 누렘베르크]의 2축-압출기가 압출에 적합하다. 이심케도 축 팁을 갖는 축을 사용할 수 있다. 직경 8mm의 원형 섹션 다이로 사용할 수 있다. 전체 압출 방법은 N₂ 대기하에 수행해야 한다. 압출 매개변수는, 예를 들면, 하기 값으로 조절할 수 있다: 축 속도: 100rpm, 토출량: 4kg/h; 제품 온도: 125℃; 및 케이스 온도: 120℃.
- <177> 방법 변형 3:
- <178> 본 발명에 따르는 투여 형태를 제조하기 위한 당해 방법 변형으로, 열을 초음파에 의해 공급한다.
- <179> 이를 위해, 무엇보다도 적어도 성분(A) 및 성분(C)(= 결합제)의 균질한 혼합물을 제조한다. 추가의 부형제, 예를 들면, 충전제, 가소제, 윤활제 또는 염료를 당해 혼합물에 도입할 수도 있다. 저분자량 폴리에틸렌 글리콜은 바람직하게는 가소제로서 사용한다.
- <180> 혼합은 종래의 혼합기에 의해 수행할 수 있다. 적합한 혼합기의 예로는 톨 혼합기가 있고, 이는 텀블러, 드럼 또는 회전 혼합기, 컨테이너 혼합기, 베럴 혼합기(드럼 후프 혼합기 또는 텀블링 혼합기) 또는 진탕 혼합기, 진단 혼합기, 강제 혼합기, 플로우 바(ploughbar) 혼합기, 유성 혼련기-혼합기, Z 혼련기, 시그마 혼련기, 유체 혼합기 또는 고강도 혼합기로서도 공지되어 있다.
- <181> 적합한 혼합기의 선택은 특히 혼합될 물질의 자유 유동 성질 및 응집 강도에 의해 결정된다.
- <182> 이어서, 혼합물을 형성시킨다. 혼합물은 바람직하게는 초음파처리 동안 또는 이후, 바람직하게는 압축에 의해 형성한다.
- <183> 초음파처리 동안, 특히 혼합물과 초음파 디바이스의 소노트로드(sonotrode) 사이의 직접 접촉이 바람직하다. 도 1에 도시된 초음파 디바이스는 바람직하게는 본 발명에 따르는 방법에서 사용된다.
- <184> 당해 도 1에서, (1)은 필요한 힘이 가해진 압축기이고, (2)는 변환기이고, (3)은 부스터이고, (4)는 소노트로드이고, (5)는 성형 다이이고, (6)은 하부 편치이고, (7)은 베이스 플레이트이고, (8)은 초음파 생성기이고, (9)는 디바이스 조절기이다. 사용된 참조 번호는 도 1에만 적용된다.
- <185> 초음파처리 동안, 1kHz 내지 2MHz, 바람직하게는 15 내지 40kHz의 주파수가 유지되어야 한다. 초음파처리는 중합체(C)의 연화가 성취될 때까지 수행해야 한다. 이는 바람직하게는 수초 내에, 특히 바람직하게는 0.1 내지 5초, 바람직하게는 0.5 내지 3초 내에 성취한다.
- <186> 초음파처리 및 힘의 인가는 균일한 에너지 수송을 보장하여 빠르고 균질한 혼합물의 소결을 성취하게 한다. 이는 내파열성이 400N 이상, 바람직하게는 500N 이상인 투여 형태를 생성시킴으로써 산제화될 수 없다.

- <187> 성형을 수행하기 전에, 혼합물을 혼합 공정 후, 수득된 과립이 정제와 같은 투여 형태로 초음파처리 및 힘의 인가에 의해 형성된 후 과립화시킬 수 있다. 과립화는 당해 분야의 당업자에게 공지된 기계 및 기구에서 수행할 수 있다.
- <188> 과립화를 습윤 과립화, 물 또는 수용액, 예를 들면, 에탄올/물 또는 이소프로판올/물으로서 수행하면, 과립화 액체로서 사용할 수 있다.
- <189> 혼합물 또는 이로부터 제조된 과립은 추가로 형성을 위해 용융 압출될 수도 있고, 혼합물은 초음파처리 및 힘의 인가로 용융물로 전환된 후, 다이를 통해 압출된다. 이러한 방식으로 수득된 스트랜드(들)은 공지된 디바이스를 사용하여 목적하는 길이로 단품화될 수 있다. 이러한 방식으로 단품화된 형성된 물품은 임의로 추가로 초음파처리 및 힘의 인가로 최종 형태로 전환시킬 수 있다.
- <190> 투여 형태로의 최종 형성은 바람직하게는 적절한 금형에서 힘의 인가로 수행한다.
- <191> 상기 기재된 형성된 물품은 혼합물 또는 초음파처리 및 힘의 인가에 의해 이로부터 제조된 과립을 초기에 가소화시키고 적합한 다이를 통해 압출시킴으로써 캘린더링 공정에 따라 제조할 수도 있다. 이어서, 이들 압출물을 바람직하게는 힘의 인가하에 2개의 반대회전 성형 롤 사이에서 최종 형태로 형성한다.
- <192> 이미 언급한 바대로, 물질(A)와 내파열성이 400N 이상, 바람직하게는 500N 이상인 중합체(C)와의 혼합물을 사용함으로써 투여 형태의 최종 형태를 제조하기 위한 성형은 바람직하게는 힘의 인가와 함께 직접 압축에 의해 분말 형태로 수행하고, 당해 혼합물의 초음파처리는 힘의 인가 전에 또는 후에 제공한다. 힘은 기껏해야 투여 형태, 예를 들면, 정제를 형성하기 위해, 또는 과립을 상응하는 최종 형태로 압축하기 위해 종래에 사용되던 힘이다.
- <193> 본 발명에 따라 제조된 정제는 다층 정제일 수 있다.
- <194> 다층 정제의 경우에, 물질(A)를 포함하는 층은 적어도 초음파 및 힘의 인가에 노출되어야 한다.
- <195> 상응하는 필요한 힘의 인가는 압출기 롤 또는 캘린더 롤에 의해 혼합물에 인가할 수도 있다. 바람직하게는, 투여 형태의 형성은 투여 형태의 성분들의 분말 혼합물 또는 이로부터 형성된 상응하는 과립을 직접 압축하여 수행하고, 초음파처리는 바람직하게는 형성 동안 또는 전에 수행된다. 이러한 노출은 중합체(C)가 연화될 때까지 (이는 종래에 1초 미만 내지 기껏해야 5초 내에 성취된다) 계속한다.
- <196> 예를 들면, 편평한 압축기 표면을 갖는 브랜슨(Branson) WPS, 94-003-A, 뉴메틱(Pneumatic)[제조사: 브랜슨 울트라쉬(Branson Ultrash)], 소재지: 독일 다이트젠하흐 소재]이 압축기로서 적합하다. 적합한 생성기(2,000W)는, 예를 들면, 소노트로드 직경이 12mm인 브랜슨 PG-220A, 94-001-A 유사물[제조사: 브랜슨 울트라쉬]이다. 직경 12mm의 다이를 사용하여, 다이의 하부가 편평한 압축-표면을 갖고 직경이 12mm인 하부 편치가 형성될 수 있다. 가소화에 적합한 매개변수는 주파수: 20kHz; 진폭: 50%; 힘: 250N이다. 초음파처리 및 소노트로드에 의한 힘의 인가는, 예를 들면, 0.5초 동안 유지될 수 있고, 초음파처리 및 힘의 인가는 바람직하게는 동시에 일어난다.
- <197> 방법 변형 4:
- <198> 본 발명에 따르는 투여 형태를 제조하기 위한 당해 방법 변형으로, 성분(A), 성분(C) 및 임의로 성분(D) 및 임의로 존재하는 부형제(B), 예를 들면, 향산화제, 가소제 및/또는 방출 지연 부형제는 본 발명에 따르는 투여 형태를 제조하기 위한 유성-기어 압출기에 의해 가공될 수 있다.
- <199> 유성-기어 압출기는 공지되어 있고 특히 문헌[참조: Handbuch der Kunststoff-Extrusionstechnik I(1989) "Grundlagen" in Chapter 1.2 "Klassifizierung von Extrudern", pages 4 to 6]에 자세히 기재되어 있다. 상응하는 설명은 본원에서 참조문헌으로서 이해되고 공개내용의 일부로 간주된다.
- <200> 도 2 및 도 3를 참조하여 본 발명에 따르는 방법에서 유성-기어 압출기의 사용이 하기에 기재되어 있다. 이러한 설명은 단순의 일례의 방식으로 제공되고 본 발명의 일반적인 개념을 제한하지 않는다.
- <201> 도 2에는 유성 기어 압출기를 통한 섹션이 도시되어 있다.
- <202> 도 3에는 유성 기어 압출기의 작동 모드가 도시되어 있다.
- <203> 도 2에는 본 발명에 따르는 방법에서 사용될 수 있는 유성-기어 압출기가 도시되어 있다. 이러한 압출기는 실질적으로 상기 기재된 압출될 성분들의 혼합물의 수송과 관련하여, 초기에 공급 축(5)으로서 구성되고 후속적으

로 유성-기어 압출기의 중앙 스펜들(3)로서 구성되는 샤프트(1)를 포함한다. 중앙 스펜들(3) 주위에, 바람직하게는 3개 내지 7개의 유성 스펜들(4)이 배열되고, 이는 하우징(6)의 형태로 케이싱에 의해 교대로 둘러싸인다.

<204> 유성-기어 압출기에서, 투여 형태의 제조를 위해 본 발명에 따르는 방법에서 사용된 조성물의 압출은 바람직하게는 도 2를 참조하여 하기와 같이 진행된다. 화살표(2)로 도시된 바대로, 압출될 성분을 배치 단위(7)에 의해 공급 축(5)의 영역에 배치시키고 중앙 스펜들(3)의 방향으로 이의 회전(드라이브는 도시되지 않음)에 의해 운반시킨다. 당해 분야의 당업자는 공급 축의 영역에서 출발 물질(성분)을 혼합할 수 있는 것을 이해할 것이다. 그러나, 투여 형태의 성분을 사전 혼합하고 당해 혼합물을 공급 축(5)의 영역에서 배치 단위(7)를 통해 배치시킬 수도 있다. 혼합물은 유성-기어 압출기의 공급 구역으로 운반한다. 성분(C)의 연화점 이상으로 가열함으로써, 혼합물을 용융시키고 용융된 혼합물을 중앙 스펜들(3)과 유성 스펜들(4)의 상호작용으로 중앙 스펜들의 영역, 즉 압출 구역으로 운반시키고, 추가로, 다이가 포함하는 많은 수의 시추공에 따라 압출된 스트랜드(들)로서 다이(8)를 통해 균질화시키고, 압축시키거나 밀착시키고 압출시킨다. 다이 지오메트리 또는 시추공의 지오메트리는 자유롭게 선택 가능하다. 다이 또는 시추공은 원형, 장타원형 또는 타원형 단면적을 가질 수 있고, 원형 단면적의 직경은 바람직하게는 0.1mm 내지 15mm이고, 장타원형 단면적은 바람직하게는 최대 세로로 21mm 확장되고 가로로 10mm로 확장된다. 압출 다이는 슬롯 다이의 형태를 가질 수도 있다. 바람직하게는, 다이 또는 시추공은 원형, 타원형 또는 장타원형 단면적을 갖는다. 본 발명에 따라 사용된 유성-기어 압출기의 케이싱(6) 둘다는 가열하거나 냉각시킬 수 있다. 상응하는 온도 조절, 즉 가열 또는 냉각은 압출될 혼합물이 성분(C)의 연화점에 상응하는 평균 온도(생성물 온도)를 나타내고 가공될 물질(A)이 손상되지 않을 수 있는 온도 이상으로 상승하도록 정한다. 바람직하게는, 압출될 혼합물의 온도는 180℃ 미만, 바람직하게는 150℃ 미만으로, 그러나 적어도 성분(C)의 연화점으로 조정한다. 사용된 참조 번호는 도 2 및 도 3에만 적용된다.

<205> 용융된 혼합물의 압출 및 임의로 압출된 스트랜드(들)의 냉각 후, 압출물은 바람직하게는 단품화시킨다(도 2에 도시되지 않음). 이러한 단품화는 바람직하게는 순환 또는 회전 나이프, 물 제트 절단기, 와이어, 블레이드에 의해 또는 레이저 절단기의 도움으로 압출물을 절단함으로써 수행할 수 있다.

<206> 임의로 바람직하게는 디스크의 형태로 존재하는 단품화된 압출물의 추가의 냉각 후, 이들을 임의로 투여 형태의 최종 형태로 재형성하고, 필요하다면 다시 열에 노출될 수 있다.

<207> 예를 들면, 정제로의 형성은 플라스틱 압출물이 바람직하게는 정제 형태를 결정하는 리세스의 설계를 갖는 톨슬리브에서 가소화에 대해 상호 반대의 리세스를 갖는 2개의 반대회전 물의 도움으로 압축 형성으로 형성되고 가공할 수 있다.

<208> 그러나, 각각의 경우에 임의로 가열된 다이 및 하나 이상의 성형 편치의 도움으로 단품화된 압출물로부터 정제를 형성할 수도 있다. 이를 위해, 바람직하게는 압출된 스트랜드의 단품화 후 수득된 실린더형 과립을 사용할 수 있다. 정제로 압축되는 것과 별도로, 수득된 이들 과립 또는 다른 다중-과립형, 예를 들면, 펠렛 또는 회전 타원체는 본 발명에 따라 제조된 투여 형태로서 사용하기 위해 캡슐로 포장할 수도 있다.

<209> 추가의 바람직한 양태에서, 압출 다이에서 복수의 시추공을 통해 압출되는 압출된 스트랜드는, 이의 냉각 후, 임의로 각각의 압출된 스트랜드보다 두꺼운 스트랜드를 제조하기 위한 로프 제조의 방식으로 교차시키거나 외피를 둘름으로써 함께 묶을 수 있다. 이러한 스트랜드는 적합한 용매로 부분적으로 용해시키거나 중합체(C)의 연화점으로 가열시키고 임의로 상기 기재된 단품화 및 각각의 스트랜드의 형성에 따라 용매를 제거함으로써 임의로 추가로 가공할 수 있다.

<210> 도 3에는 유성-기어 압출기를 통한 단면적이 도시되어 있다. 회전 중앙 스펜들(3) 근처에, 6으로 도시된 경우에, 3개 이상의 유성 스펜들(4)이 배열되고, 이들의 플랭크(41)는 한편으로 중앙 스펜들(4)의 플랭크(31)와 다른 한편으로 유성-기어 압출기의 케이싱(6)의 플랭크(61)와 상호반응한다. 중앙 스펜들(3)의 회전 및 또 다른 것에 대한 각각의 플랭크의 톨링은 유성 스펜들(4)이 각각 화살표(42)로 도시된 바대로 이의 자신의 축 주위에서 및 화살표(43)로 도시된 바대로 중앙 스펜들(4) 주위에서 회전하도록 한다. 이러한 방식으로, 본 발명에 따라 제조한 투여 형태의 본 발명에 따라 사용되는 성분 혼합물의 본 발명에 따라 구축된 압축 또는 밀착을 성취한다. 사용된 참조 번호는 도 2 및 도 3에만 적용된다.

<211> 필요하다면, 사용되는 유성-기어 압출기는 압출될 혼합물이 또한 임의로 탈기될 수 있도록 압출 구역뿐만 아니라 하나 이상의 추가의 구역을 포함할 수 있다.

<212> 본 발명에 따르는 공정은 불연속적으로 또는 연속적으로, 바람직하게는 연속적으로 수행할 수 있다.

- <213> 적합한 압출기는, 예를 들면, 직경이 8mm인 압출 다이를 갖는 타입 BCG 10[제조원: 엘비비 보레(LBB Bohle), 소재지: 독일 엔니저로흐 소재]의 4개의 유성 스펀들을 갖는 유성 기어 압출기이다. 3.0kg/h의 질량 용량이 적합하다. 압출은, 예를 들면, 28.6rpm의 회전 속도 및 약 88℃의 생성물 온도로 수행할 수 있다.
- <214> 방법 변형 5:
- <215> 본 발명에 따르는 투여 형태의 제조를 위한 당해 변형은 투여 형태를 제조하기 위해 성분(C), 즉 중합체 또는 중합체(C)용 용매의 첨가로 적어도 성분(A), 성분(C) 및 임의로 성분(D) 및 임의로 존재하는 부형제(B), 예를 들면, 항산화제, 가소제 및/또는 방출 지연 부형제를 가공하여 수행한다.
- <216> 이를 위해, 성분(A), 임의로 성분(B), 성분(C) 및 임의로 존재하는 성분(D)를 혼합하고, 용매의 첨가 후 및 임의로 과립화 후, 수득된 제형 혼합물을 형성하여 투여 형태를 생성시킨다.
- <217> 성분(A), 임의로 성분(B), 성분(C) 및 임의로 성분(D)의 혼합은 당해 분야의 당업자에게 공지된 혼합기 속에서 수행한다. 혼합기는, 예를 들면, 물 혼합기, 진탕 혼합기, 전단 혼합기 또는 강제 혼합기일 수 있다.
- <218> 중합체(C)용 용매는 적어도 제형 혼합물이 균일하게 습윤되는 양으로 첨가한다.
- <219> 중합체(C)용으로 적합한 용매는 바람직하게는 수성 용매, 예를 들면, 물, 물과 지방족 알코올, 바람직하게는 C₁-C₆알코올과의 혼합물, 에스테르, 에테르, 탄화수소, 특히 바람직하게는 증류수, 단쇄 알코올, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올 또는 수성 알코올 용액이다.
- <220> 용매는 바람직하게는 교반하에 첨가한다. 이어서, 균일하게 습윤된 조성물을 건조시킨다. 건조는 바람직하게는 조성물의 탈색을 불가능하게 될 수 있는 온도에서 열의 인가로 진행한다. 당해 온도는 간단한 사전 실험으로 확립할 수 있다.
- <221> 건조 전에 또는 후에, 조성물을 바람직하게는 각각의 경우에 투여 형태의 단위의 질량에 상응하는 하위부분으로 나눌 수 있다. 이어서, 상응하는 건조된 부분을 형성하여 투여 형태를 생성시킨다.
- <222> 이는 바람직하게는 정제 압축기를 사용하여 수행한다.
- <223> 제형 혼합물을 습윤시키기 위해, 용매의 첨가 전에, 제형 혼합물을 바람직하게는 금형 속에서 하위부분으로 나누고, 교반하면서 액체 분산제 속에 분산시킨 후, 용매를 첨가할 수도 있다. 성분(C)는 분산제 속에서 가용성이 아니고 용매와 혼화성이어야 한다.
- <224> 적합한 분산제는 바람직하게는 친수성 용매, 예를 들면, 지방족 알코올, 케톤, 에스테르이다. 단쇄 알코올은 바람직하게는 사용한다.
- <225> 또는, 제형 혼합물은 용매가 소포로서 제형 혼합물로 혼입되는 방식으로 습윤시킬 수도 있다. 이러한 용매의 소포는 바람직하게는 종래의 소포 안정제의 첨가로 바람직하게는 고속 혼합기로 제조한다. 적합한 안정제는, 예를 들면, 친수성 중합체, 예를 들면, 하이드록시프로필테타셀룰로오즈이다.
- <226> 바람직하게는, 소포는 또한 바람직하게는 과립화된 조성물을 유발하는 교반하에 제형 혼합물로 혼입된다.
- <227> 과립화된 조성물은 바람직하게는 투여 형태의 단위의 질량에 상응하는 하위부분으로 나누기 전에 또는 후에 건조시킨 후, 투여 형태로 형성한다.
- <228> 건조 및 성형은 바람직하게는 상기 기재된 바대로 진행할 수 있다. 본 발명에 따르는 방법은 용매가 성형 가능한 페이스트가 수득되는 양으로 제형 혼합물에 혼합되는 방식으로 수행할 수도 있다.
- <229> 상기 기재된 바대로 수행할 수 있는 건조 전에 또는 후에, 이러한 종류의 페이스트는 하위부분으로 나누고 당해 부분을 건조시킬 수 있고, 추가로 각각의 경우에 투여 형태의 단위의 질량에 상응하는 부분으로 분할 후에, 투여 형태를 생성시키기 위해 성형하거나 전환시킨다.
- <230> 이와 관련하여 하위부분을 스크린 또는 스트랜드 형성제에 의해 제조할 수 있는 스트랜드의 형태로 형성할 수 있다. 건조된 스트랜드는 바람직하게는 단품화시키고 성형하여 투여 형태를 생성시킨다. 이러한 단품화는 바람직하게는 정제 압축기에 의해, 톨러가 장착된 성형 톨러 또는 성형 벨트를 사용함으로써 수행한다.
- <231> 페이스트를 평면 구조로 전환하고 건조된 구조로부터 투여 형태를 도장할 수도 있다.
- <232> 유리하게는, 페이스트는 압출기에 의해 가공되고, 압출의 형태에 따라, 세단, 절단 또는 도장에 의해 단품화된

스트랜드 또는 평면 구조가 제조된다. 단품화된 하위부분은 투여 형태를 제조하기 위해 상기 기재된 바대로 형성되거나, 형성되거나 도장될 수 있다. 상응하는 디바이스는 당해 분야의 당업자에게 공지되어 있다.

- <233> 이와 관련하여, 본 발명에 따르는 방법은 본원에서 연속적으로 또는 불연속적으로 수행할 수 있다.
- <234> 용매를 적어도 중합체 성분(C)이 용해되는 양으로 제형 혼합물에 첨가할 수도 있다. 이러한 종류의 용액 또는 분산액/현탁액은 바람직하게는 평면 구조로 전환되고, 바람직하게는 편평한 다이를 갖는 압출기를 사용하거나 용액은 평면 지지체로 캐스팅된다.
- <235> 상기 기재된 바대로, 건조 후, 투여 형태는 도장 또는 캘린더링에 의해 평면 구조로부터 수득할 수 있다. 상기 기재된 바대로, 투여 형태를 제조하기 위해 용액을 스트랜드로 전환하고 바람직하게는 이들이 건조된 후 이를 단품화시키고 이들을 성형할 수도 있다.
- <236> 또는, 용액은 또한 건조 후, 이들이 각각 투여 형태의 단위의 질량에 상응하도록 부분으로 나눌 수도 있고, 이 미 투여 형태의 단위의 형태에 상응하는 금형으로 바람직하게는 이러한 목적을 위해 사용된다.
- <237> 건조 후 용액이 임의의 목적하는 부분으로 나눌 때, 부분은 임의로 다시 합하고 성형하여 투여 형태를 수득하고, 예를 들면, 캡슐 속에 포장하거나 압축하여 정제를 형성할 수 있다.
- <238> 바람직하게는, 용매와 배합된 제형 혼합물은 20℃ 내지 40℃에서 가공되고, 용매 및 임의로 존재하는 분산제를 제거하기 위해 건조 동안을 제외하고는, 높은 온도가 사용되지 않는다. 건조 온도는 성분의 분해 온도 이하로 선택되어야 한다. 임의로, 투여 형태를 수득하기 위해 성형한 후, 추가로 상기 기재된 건조에 상응하는 건조를 수행할 수 있다.
- <239> 상기 방법 변형의 각각의 단계의 조합은 본 발명에 따르는 투여 형태를 제조하기 위해 가능할 수도 있다.
- <240> 상기 기재된 방법 변형 2 및 방법 변형 4는 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및 임의로 성분(D)를 포함하는 조성물의 압출을 포함한다. 바람직하게는, 압출은 2축-압출기 또는 유성-기어-압출기에 의해 수행하고, 2축 압출기가 특히 바람직하다.
- <241> 놀랍게도, 유리한 형태학을 나타내는 압출물은 유성-기어-압출기 및 2축-압출기에 의해 수득 가능하다. 예를 들면, 적합한 조건하에 압출물은 "압출 스킨"으로 명칭될 수 있는 셀에 의해 포획될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 당해 압출 스킨은 당해 슬리브형 또는 관형 구조의 외부 표면이 압출물의 밀폐된 셀을 형성하도록 이의 종축 압출 축 주위에서 압출물의 완곡한 섹션을 형성하는 슬리브형 또는 관형 구조로서 고려될 수 있다. 일반적으로, 압출물의 전면만이 압출 스킨에 포함되지 않는다.
- <242> 압출 스킨은 이의 형태학에서 압출물의 코어와 다르고, 이는 슬리브형 방식으로 둘러싸이고 바람직하게는 무이음새 방식으로 이에 연결된다. 코어를 형성하고 압출 스킨을 형성하는 물질의 상이한 형태학으로 인해, 이의 광학 성질이 또한 상이하므로 일반적으로 압출 스킨은 임의로 현미경에 의해 압출물의 단면적에서 내안으로 볼 수 있다. 압출 공정으로 인해, 압출 스킨을 형성하는 물질은 압출물의 코어를 형성하는 물질이 노출되는 순서와 상이한 기계적 및 열 조건에 노출되고, 이의 순서는 원형 형태의 압출 다이를 사용할 때, 예를 들면, 방사상 대칭인 압출된 스트랜드의 이중 형태학이 수득되는 순서인 것으로 보인다. 이로써, 압출 스킨을 형성하는 물질 및 코어를 형성하는 물질은 일반적으로 이의 형태학에 의해 구별되지만, 바람직하게는 이의 조성물, 특히 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및 임의로 성분(D)의 상대적 함량에 의해 구별되지 않는다.
- <243> 압출 스킨은 일반적으로 압출 다이에 대해 선택된 지오메트리와 무관하게 원피스 관형 슬리브의 면에서 압출물의 전체 셀을 덮는다. 따라서, 압출물은 원형, 타원형 또는 심지어 다른 단면적을 가질 수 있다.
- <244> 압출 스킨은 바람직하게는 균일한 두께를 갖는다. 바람직하게는, 압출 스킨의 총 두께는 0.1 내지 4.0mm, 보다 바람직하게는 0.15 내지 3.5mm, 훨씬 보다 바람직하게는 0.2 내지 3.0mm, 가장 바람직하게는 0.2 내지 2.5mm, 특히 0.2 내지 2.0mm이다. 바람직한 양태에서 반대쪽 둘 다에 대한 압출 스킨의 두께의 총 합은 압출물의 직경의 0.5 내지 50%, 보다 바람직하게는 1.0 내지 40%, 훨씬 보다 바람직하게는 1.5 내지 35%, 가장 바람직하게는 2.0 내지 30%, 특히 2.5 내지 25%에 상당한다.
- <245> 도 4에는 종축 압출 축(74) 주위에 코어(73)를 완전히 둘러싸는 슬리브형 압출 스킨(72)을 갖는 압출물(71)의 단면도가 도시되어 있다. 압출 스킨(72)의 외부 표면은 압출물(71)의 셀(75)을 형성한다.
- <246> 놀랍게도, 이러한 종류의 압출 스킨을 갖는 압출물은 유리한 기계적 성질을 갖는 것으로 밝혀졌다. 이들은 특히 단품화 및/또는 성형에 의해 유리하게 가공될 수 있으므로 이들은 본 발명에 따르는 투여 형태의 제조시 중

간체로서 특히 적합하다.

- <247> 본 발명에 따르는 투여 형태가 압출 스킨을 갖는 상기 기재된 압출물이 중간체로서 수득되는 압출 공정에 의해 제조될 때, 이로부터 수득된 투여 형태는 바람직하게는 또한 특정한 형태학으로 특징지어진다.
- <248> 바람직한 양태에서, 압출된 중간체에서 압출 스킨을 형성하는 이들 구역은 여전히 투여 형태의 단면적에서 임의로 현미경에 의해 나안으로 볼 수 있다. 이는 일반적으로 추가의 가공, 특히 압출물의 단품화 및/또는 성형이 상이한 성질을 유발함으로써 또한 압출 스킨을 형성하는 물질 및 코어를 형성하는 물질의 상이한 광학 성질이 유지되게 한다는 사실에 의한 것이다. 하기에, 압출물(중간체)의 투여 형태로의 추가의 가공중에 압출 스킨으로부터 나타난 투여 형태의 구역은 "슬리브형 구역"으로서 호칭될 수 있다.
- <249> 바람직하게는, 본 발명에 따르는 투여 형태는 슬리브형 구역 및 이 속에 위치한 코어를 포함한다. 이와 관련하여, 슬리브형 구역은 바람직하게는 꾸이음새 방식으로 코어에 연결된다. 바람직하게는 슬리브형 구역 및 코어 둘 다 실질적으로 동일한 화학 조성물을 갖는다. 즉, 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및 임의로 성분(D)의 실질적으로 동일한 상대적 함량을 갖는다. 이와 관련하여, 슬리브형 구역을 형성하는 물질은 코어를 형성하는 물질과 상이한 형태학을 갖는다. 일반적으로, 이러한 상이한 형태학은 또한 슬리브형 구역 및 코어가 투여 형태의 단면적에서 나안으로 볼 수 있도록 상이한 광학 성질의 면에서 표현된다.
- <250> 본 발명에 따르는 투여 형태가, 예를 들면, 필름 코팅제로 도포되면, 슬리브형 구역은 필름 피막과 코어 사이에 배열된다.
- <251> 압출 스킨(중간체)을 포함하는 압출물은, 본 발명에 따르는 투여 형태를 수득하기 위해, 슬리브 형태의 도메인이 본 발명에 따르는 투여 형태 내에 상이한 배열 및 확장을 채택할 수 있는 방식과 상이한 방식으로 가공될 수 있다. 그러나, 슬리브형 구역이 부분적으로 코어의 커버 표면을 덮지만, 일반적으로 이의 전체 표면을 덮지 않는다는 사실은 모든 배열에 공통적이다. 바람직하게는, 코어의 2개의 반대의 표면은 덮혀지지 않거나, 적어도 슬리브형 구역에 의해 완전히 덮혀지지 않는다. 다른 말로, 바람직하게는 슬리브형 구역은 반대쪽에 2개의 오프닝/리세스를 갖는다.
- <252> 슬리브형 구역은 균일한 층 두께를 가질 수 있다. 그러나, 또한 가공 동안, 압출물의 성형(예: 압축 형성)은 압출 스킨의 상이한 구역이 투여 형태 내에 슬리브형 구역의 층 두께가 변할 수 있는 상이한 정도로 압축되거나 확장되게 할 수 있다.
- <253> 바람직하게는 슬리브형 구역의 층 두께는 0.1 내지 4.0mm, 보다 바람직하게는 0.15 내지 3.5mm, 훨씬 보다 바람직하게는 0.2 내지 3.0mm, 가장 바람직하게는 0.2 내지 2.5mm, 특히 0.2 내지 2.0mm이다.
- <254> 도 5A 및 도 5B에는 본 발명에 따르는 투여 형태 내의 슬리브형 구역의 바람직한 배열의 2개의 단면도가 도시되어 있다. 이와 관련하여, 투여 형태(81)는 부분적으로 코어(83)를 둘러싸는 슬리브형 구역(82)을 포함한다. 그러나, 코어(83)의 반대 표면(84a, 84b)은 슬리브형 구역(82)에 의해 덮혀지지 않는다.
- <255> 본 발명에 따르는 투여 형태의 제조방법은 바람직하게는 연속적으로 수행한다. 바람직하게는, 당해 방법은 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및 임의로 성분(D)의 균질한 혼합물의 압출을 포함한다. 이와 관련하여, 수득된 중간체, 예를 들면, 압출로 수득된 스트랜드가 균일한 성질을 갖는 것이 특히 유리하다. 활성 물질의 균일한 밀도, 균일한 분포, 균일한 기계적 성질, 균일한 다공성, 균일한 표면 마감제 등이 특히 바람직하다. 이러한 상황에서만 약물학적 성질, 예를 들면, 방출 프로파일의 안정성의 균일성이 보장될 수 있고 거절량이 적게 유지될 수 있다.
- <256> 바람직하게는, 본 발명에 따르는 방법은 거절량이 25% 미만, 보다 바람직하게는 20% 미만, 가장 바람직하게는 15% 미만, 특히 10% 미만인 방식으로 수행할 수 있고, 거절 기준은 바람직하게는 동일한 뱃치로부터 취한 2개의 투여 형태를 비교할 때 성분(A)의 함량의 상호가변성, 이의 방출 프로파일 및/또는 투여 형태의 밀도와 관련하여 FDA 표준이다.
- <257> 놀랍게도, 상기 성질은 2축-압출기 및 유성-기어-압출기에 의해 수득될 수 있는 것으로 밝혀졌고, 2축-압출기가 특히 바람직하다.
- <258> 본 발명에 따르는 방법은 바람직하게는 유성-기어-압출기 또는 2축-압출기에 의해 바람직하게는 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및 임의로 성분(D)의 혼합물의 압출을 포함한다. 압출 후, 압출물을 최종 투여 형태를 수득하기 위해 바람직하게는 단품화하고, 성형시키고 임의로 도포한다.

- <259> 본 발명에 따르는 방법의 바람직한 양태에서, 성형은 가소화된 상태의 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및 임의로 성분(D)의 혼합물로 수행한다. 놀랍게도, 몇몇 중합체(C), 특히 고분자량 폴리에틸렌 옥사이드의 압출은 몇몇 메모리 효과, 즉 일정한 회복 능력을 나타내는 중간체를 생성시키고: 단품화된 압출물이 주변 온도에서, 예를 들면, 압축 형성에 의해 성형되면, 스트레스의 조건하에 저장으로 인해 이의 원래 외부 형태를 다시 획득하고자 하는 경향이 있는 투여 형태가 수득된다. 즉, 이들은 성형 전에 이들이 갖는 성형된 형태로 복귀한다.
- <260> 스트레스의 조건하에, 예를 들면, 40℃/75% RH에서 저장 동안 투여 형태의 형태는 다른 이유로 불안정할 수도 있다.
- <261> 이의 외부 형태의 재획득함으로서, 투여 형태의 수많은 성질은 변화하므로, 메모리 효과는 투여 형태의 저장 안정성을 상당히 부여한다. 다른 이유로 인한 외부 형태의 변화에도 동일하게 적용된다.
- <262> 예를 들면, 압출 조건에 따라, 스트랜드의 상당한 확장이 일어남으로써 압출물의 용적의 증가를 일으키는(즉, 이의 밀도 감소시킨다) 것으로 밝혀졌다. 이러한 조건하에, 물질의 팽창이 역전될 수 있으므로, 이러한 확장은 후속적으로 충분한 압력에서 단품화된 압출물을 압축 형성함으로써 보상될 수 있다.
- <263> 그러나, 압축 형성이 주변 온도에서 수행되면, 압축된 압출물의 메모리 효과는 이것이 팽창되고 확장되게 하여 투여 형태의 용적을 상당히 증가시킨다.
- <264> 놀랍게도, 단품화된 압출물의 성형이 증가된 온도에서, 즉 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및 임의로 성분(D)의 혼합물의 가소화된 상태에서 수행된다면 이러한 종류의 메모리 효과는 억제될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 바람직하게는, 성형은 1kN 이상, 보다 바람직하게는 2kN 내지 50kN의 압력에서, 예를 들면, 정제 압축기에 의해 수행한다. 바람직하게는, 성형은 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및 임의로 성분(D)의 혼합물의 용융 범위 이하의 약 40℃, 보다 바람직하게는 약 30℃, 특히 약 25℃에서 수행한다. 소정의 혼합물의 용융 범위는 종래의 방법, 바람직하게는 DSC[예: DSC 모델 2920(TA Instrument, New Castle) 및 퍼징 가스로서 매우 순수한 질소, 유동 속도 150ml/min; 대략 샘플 중량 10-20mg, 밀폐되지 않은 알루미늄 팬 속에 밀봉; 온도 구배 10℃/min]에 의해 측정할 수 있다.
- <265> 바람직한 양태에서, 본 발명에 따르는 투여 형태의 외부 형태는 바람직하게는 개봉 컨테이너 속에서 40℃ 및 75% RH에서 12시간 이상, 바람직하게는 24시간 이상 저장될 때 실질적으로 변하지 않는다.
- <266> 바람직한 양태에서, 성분(A), 성분(C), 임의로 성분(B) 및 임의로 성분(D)의 혼합물의 용융 범위 이하인 20℃에서, 임의로 40℃의 온도 및 75% RH에서 12시간 이상, 바람직하게는 24시간 이상 동안 저장될 때, 본 발명에 따르는 투여 형태의 용적은 20% 또는 17.5% 이하, 보다 바람직하게는 15% 또는 12.5% 이하, 훨씬 보다 바람직하게는 10% 또는 7.5% 이하, 가장 바람직하게는 6.0%, 5.0% 이하 또는 4.0%, 특히 3.0%, 2.0% 또는 1.0% 이하로 증가한다.
- <267> 본 발명에 따르는 투여 형태는 활성 성분의 제어 방출을 나타낸다. 이와 관련하여 바람직하게는 환자에게 1일 2회 투여에 적합하다.
- <268> 본 발명에 따르는 투여 형태는 적어도 부분적으로 추가의 지연된 방출 형태로 하나 이상의 물질(A)을 포함할 수 있고, 지연된 방출은 당해 분야의 당업자에게 공지된 종래의 물질 및 방법에 의해, 예를 들면, 물질을 서방형 매트릭스 속에 삽입하거나 하나 이상 방출 지연 코팅액을 도포함으로써 성취할 수 있다. 그러나, 물질의 방출은 서방형 물질의 첨가가 필요한 정도를 부여하지 않도록 제어되어야 한다.
- <269> 본 발명에 따르는 투여 형태로부터의 제어 방출은 바람직하게는 물질을 매트릭스 속에 삽입함으로써 성취한다. 매트릭스 물질로서 기능하는 부형체는 방출을 제어한다. 매트릭스 물질은, 예를 들면, 방출이 주로 확산에 의해 진행되는 친수성 겔 형성 물질 또는 방출이 주로 확산에 의해 매트릭스 속의 기공으로부터 진행되는 소수성 물질일 수 있다.
- <270> 당해 분야의 당업자에게 공지된 생리학적 혼화성 친수성 물질은 매트릭스 물질로서 사용할 수 있다. 중합체, 특히 바람직하게는 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 에스테르 및/또는 아크릴산 수지는 바람직하게는 친수성 매트릭스 물질로서 사용한다. 에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시메틸셀룰로오스, 폴리(메트)아크릴산 및/또는 이들의 유도체, 예를 들면, 염, 이의 아미드 또는 에스테르는 꽤 특히 바람직하게는 매트릭스 물질로서 사용된다.
- <271> 소수성 물질, 예를 들면, 소수성 중합체, 왁스, 지방, 장쇄 지방산, 지방 알코올 또는 상응하는 에스테르 또는

에테르 또는 이들의 혼합물로부터 제조된 매트릭스 물질이 또한 바람직하다. C_{12} - C_{30} 지방산 및/또는 C_{12} - C_{30} 지방 알코올의 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드 및/또는 왁스 또는 이들의 혼합물은 특히 바람직하게는 소수성 물질로서 사용된다.

- <272> 매트릭스 물질로서 상기 기재된 친수성 및 소수성 물질의 혼합물을 사용할 수도 있다.
- <273> 또한, 본 발명에 따라 필요한 400N 이상의 내파열성을 성취하기 위해 제공되는 성분(C) 및 임의로 존재하는 성분(D)는 그 자체로 더욱이 추가의 매트릭스 물질로서 제공될 수 있다.
- <274> 본 발명에 따르는 투여 형태가 경구 투여로 이용되면, 이는 또한 바람직하게는 위액에 저항적이고 방출 환경의 pH 값의 기능으로서 용해되는 피막을 포함할 수 있다. 이러한 피막에 의해, 본 발명에 따르는 투여 형태가 용해되지 않은 채 위를 통해 지나가고 활성 성분이 위장에서만 방출되도록 보장할 수 있다. 위액에 저항적인 바람직하게는 피막은 5 내지 7.5의 pH 값에서 용해된다.
- <275> 활성 성분의 지연된 방출 및 위액에 저항적인 피막의 이용을 위한 상응하는 물질 및 방법은 당해 분야의 당업자에게, 예를 들면, 문헌[참조: "Coated Pharmaceutical Dosage Forms - Fundamentals, Manufacturing Techniques, Biopharmaceutical Aspects, Test Methods and Raw Materials" by Kurt H Bauer, K Lehmann, Hermann P Osterwald, Rothgang, Gerhart, 1st edition, 1998, Medpharm Scientific Publishers]에 공지되어 있다. 상응하는 문헌의 내용은 본원에 의해 참조문헌으로서 인용되고 공개내용의 일부로 간주된다.
- <276> 본 발명의 하나의 목적은 특히 기계적 작용에의 노출에 의한 투여 형태의 분쇄의 결과로서 생리학적 활성 물질(A)의 과용량의 예방과 함께 질병의 예방 및/또는 치료를 위해 본 발명에 따르는 투여 형태를 제조하기 위한 상기 기재된 바의 생리학적 활성 물질(A) 및/또는 상기 기재된 바의 합성 또는 천연 중합체(C)의 용도에 관한 것이다.
- <277> 본 발명은 또한 기계적 작용에의 노출에 의한 투여 형태의 분쇄의 결과로서 생리학적 활성 물질(A)의 지연된 방출의 의도하지 않은 방해, 특히 취소를 예방하기 위해 본 발명에 따르는 투여 형태를 제조하기 위한 상기 기재된 바의 생리학적 활성 물질(A) 및/또는 상기 기재된 바의 합성 또는 천연 중합체(C)의 용도에 관한 것이다.
- <278> 본 발명은 추가로 특히 기계적 작용에의 노출에 의한 투여 형태의 분쇄의 결과로서 생리학적 활성 물질(A)의 과용량의 예방과 함께 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 본 발명에 따르는 투여 형태의 용도에 관한 것이다.
- <279> 마지막으로, 본 발명은 기계적 작용에의 노출에 의한 투여 형태의 분쇄의 결과로서 생리학적 활성 물질(A)의 지연된 방출의 의도하지 않은 방해, 특히 취소의 예방과 함께 질병의 예방 및/또는 치료를 위한 약제를 제조하기 위한 본 발명에 따르는 투여 형태의 용도에 관한 것이다.
- <280> 이와 관련하여, 기계적 작용은 바람직하게는 자작, 모타르에서의 분쇄, 파운딩 및 종래의 투여 형태의 산제화용 기구의 사용으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- <281> 본 발명에 따르는 투여 형태의 내파열성은 기재된 측정 방법에 따라 측정하고, 정제 이외의 투여 형태도 시험한다.
- <282> 본 발명에 따르는 투여 형태의 내파열성을 측정하기 위해, 직경 10mm, 높이 5mm의 투여 형태, 바람직하게는 정제를 제조한다.
- <283> 이러한 투여 형태, 바람직하게는 정제로, 투여 형태의 내파열성은 하기 기재된 기구를 사용하여 문헌[참조: European Pharmacopoeia 1997, page 143, 144, 방법 번호 2.9.8]에 기재된 정제의 내파열성의 측정방법에 따라 측정한다. 측정을 위해 사용된 기구는 최대 연신 1150mm의 "츠윅(Zwick) Z 2.5" 물질 테스터($F_{max} = 2.5kN$, 하나의 컬럼 및 하나의 스프링을 갖고 테스트콘트롤(testControl) 소프트웨어와 함께 100mm의 클라리언스 비하인드 및 0.1 내지 800mm/min로 조정 가능한 시험 속도로 설정되어야 한다)이다. 측정은 축-인 삽입물 및 실린더(직경 10mm)를 갖는 압력 피스톤을 사용하여, 힘변환기($F_{max} = 1kN$, 직경 = 8mm, ISO 7500-1에 따라 10N으로부터 클래스 0.5, 2N으로부터 클래스 1]에서 테스터에 대한 주문 번호 BTC-FR 2.5 TH D09, 힘변환기에 대한 주문 번호 BTC-LC 0050N. P01, 중앙 디바이스에 대한 주문 번호 B0 7,0000 S06로 DIN 55350-18(Zwick gross force $F_{max} = 1.45kN$)[모든 기구는 독일 울름에 소재하는 츠윅 게엠베하 운트 코 카게(Zwick GmbH & Co. KG)로부터 구입]에 따라 제조업자의 시험 인증서 M으로 수행한다.
- <284> 도 6에는 정제의 내파열성, 특히 측정 전에 및 후에 이러한 목적을 위해 사용된 정제(4)를 위한 조절 장치(6)의

측정이 도시되어 있다. 이를 위해, 정제(4)는 2개의 2-부품 클램핑 디바이스[각각의 경우에 측정될 정제를 수용하고 중앙화시키는 데 필요한 스페이싱(5)이 설립된 후 상부 및 하부 압력 플레이트에 견고히 부착됨(도시되지 않음)]의 도움으로 힘 인가 기구(도시되지 않음)의 상부 압력 플레이트(1)와 하부 압력 플레이트(3) 사이에 고정된다. 스페이싱(5)은 2-부품 클램핑 디바이스를 각각의 경우 이들이 탑재된 압력 플레이트에서 수평으로 외부로 또는 내부로 이동시킴으로써 확립할 수 있다. 사용된 참조 번호는 도 6에만 적용된다.

<285> 본 발명에 따르는 투여 형태가 다중-과립형인 경우, 내파열성은 대안적으로, 예를 들면, 도 7에 도시된 2개의 압력 플레이트에 의해 측정할 수 있다.

<286> 도 7에는 프로브(12), 예를 들면, 펠렛이 사이에 도입된 상부 압력 플레이트(10)와 하부 압력 플레이트(11)가 도시되어 있다. 2개의 압력 플레이트가 사용되어 프로브에 힘을 가한다. 측정 결과의 평가는 도 6과 관련하여 상기 기재된 방법과 동일한 방식으로 수행한다.

<287> 특정한 부하하에 내파열성으로 간주되는 정제는 파열된 것뿐만 아니라 힘의 행동하에 플라스틱 변형을 겪을 수 있는 것을 포함한다.

<288> 본 발명은 실시예와 관련하여 하기 기재되어 있다. 이들 설명은 단지 일례의 방식으로 주어지고 본 발명의 일반적인 개념을 제한하지 않는다.

<289> 실시예의 첫번째 시리즈에서, 델티아젠 하이드로클로라이드, 베라파밀 하이드로클로라이드 및 카바마제핀은 활성 성분(물질(A))으로서 사용된다.

<290> 실시예 1:

<291>	성분	정제당	완전한 बै치
	델티아젠 HCl	90.0mg	720mg
	폴리에틸렌 옥사이드, NF, MW 7,000,000 (폴리옥스 WSR 303, 다우 케미칼즈)	154.2mg	1233.6mg
	총 중량	244.2mg	1.9536g

<292> 모든 성분을 자유 낙하 혼합기 속에서 혼합한다. 상부 펀치, 하부 펀치 및 직경 10mm 및 만곡 반경 8mm의 정제용 다이를 갖는 타정기를 가열 캐비닛 속에서 80℃로 가열한다. 타정기를 바이스 속에 클램프 고정시킴으로써 분말 혼합물이 15초 이상 동안 유지되는 분말 혼합물을 압축하기 위해 가열된 타정기를 사용한다.

<293> 정제의 내파열성은 상술된 기구로 상술된 방법에 따라 측정한다. 정제는 500N의 힘에 노출될 때 파괴되지 않는다. 정제는 망치로 분쇄되지 않는다. 이는 막자 또는 막자 사발에 의해 성취될 수 없다.

<294> 제제로부터 활성 성분의 실험실내 방출은 유럽 약전(추를 갖는 패들)에 따라 패들 교반기 기구에서 측정한다. 방출 매질의 온도는 37℃이고 교반기의 회전 속도는 50min⁻¹이다. 조사 개시에, 각각의 정제를 pH 1.2의 인공 위액의 900ml 부분 속에 정치시킨다. 30분 후, pH 값을 알칼리 용액의 첨가로 2.3로 증가시키고, 추가로 90분 후 6.5로 증가시키고 추가로 60분 후 7.2로 증가시킨다. 각각의 경우에 일시에 분해 매질로 방출된 활성 성분의 양은 2mm 측정 세포에서 236nm에서 분광광도법으로 측정한다.

<295>	시간	방출량
	30분	12%
	240분	43%
	480분	63%
	600분	71%
	720분	77%

<296> 실시예 2:

<297> 실시예 1에서처럼, 직경 9mm이고 세로로 20mm가 긴 장타원형 정제를 하기 조성물로 제조한다.

<298>	성분	정제당	완전한 बै치
	베라파밀 HCl	240.0mg	1920mg
	폴리에틸렌 옥사이드, NF, MW 7,000,000 (폴리옥스 WSR 303, 다우 케미칼즈)	411.4mg	3291.2mg
	총 중량	651.4mg	4.2112g

<299> 정제의 내파열성은 상술된 기구로 상술된 방법에 따라 측정한다. 정제는 500N의 힘에 노출될 때 파괴되지 않는다.

<300> 활성 물질의 실험실내 방출은 실시예 1(279nm에서 UV 측정)과 유사한 방식으로 측정하고 다음과 같다.

<301>	시간	방출량
	30분	6%
	240분	20%
	480분	30%
	600분	35%
	720분	39%

<302> 실시예 3:

<303> 실시예 1과 유사하게, 직경 20mm이고 하기의 조성을 갖는 원형 정제를 제조한다.

<304>	성분	정제당	완전한 बै치
	카바마제핀	600mg	4800mg
	폴리에틸렌 옥사이드, NF, MW 7,000,000 (폴리옥스 WSR 303, 다우 케미칼즈)	1028.5mg	8223.0mg
	총 중량	1628.5mg	13.028g

<305> 정제의 내파열성은 상술된 기구로 상술된 방법에 따라 측정한다. 정제는 500N의 힘의 인가에 노출될 때 파괴되지 않는다.

<306> 활성 물질의 실험실내 방출은 실시예 1(285nm에서 UV 측정)과 유사한 방식으로 측정하고 다음과 같다.

<307>	시간	방출량
	30분	1%
	240분	5%
	480분	9%
	600분	11%
	720분	13%

<308> 실시예의 추가로 시리즈에서, 니페디핀을 활성 성분(물질(A))로서 사용한다.

<309> 실시예 4:

<310> 하기의 조성을 갖는 정제를 제조한다.

<311>	원료 물질	정제당	배치당	비율
	니페디핀	20mg	2g	10%
	폴리에틸렌 옥사이드 900 000 (폴리옥스 WSR 1105 다우 케미칼즈)	180mg	18g	90%

<312> 니페디핀 및 폴리에틸렌 옥사이드를 자유 낙하 혼합기 속에서 혼합한다. 혼합물을 이심케도 정제 압축기(모델 EK 0, Korsch)에서 압축하여 중량 200mg, 직경 8mm 및 만곡 반경 8 mm의 원형 정제를 형성한다. 이어서, 다이, 상부 펀치, 하부 펀치를 포함하는 직경 10mm 및 만곡 반경 8mm의 타정기를 가열 캐비넷 속에서 100℃로 가열한다. 일단 다시, 제조된 정제를 가열기(이때, 압력은 15초 이상 동안 유지시킨다)에 의해 압축한다.

<313> 정제의 내파열성은 상술된 기구로 상술된 방법에 따라 측정한다. 정제는 500N의 힘의 인가에 노출될 때 파괴되지 않는다. 정제는 망치로 분쇄되지 않는다. 이는 막자 또는 막자 사발에 의해 성취될 수 없다.

<314> 실시예 5:

<315> 실시예 4와 유사하게, 하기의 조성을 갖는 정제를 제조한다.

원료 물질	정제당	배치당	비율
니페디핀	20mg	2g	10%
폴리에틸렌 옥사이드 600 000 (폴리옥스 WSR 205 다우 케미칼즈)	180mg	18g	90%

<317> 정제의 내파열성은 상술된 기구로 상술된 방법에 따라 측정한다. 정제는 500N의 힘의 인가에 노출될 때 파괴되지 않는다. 정제는 망치로 분쇄되지 않고, 이는 막자 또는 막자 사발에 의해 성취될 수 없다.

<318> 실시예 6:

<319> 실시예 4와 유사하게, 하기의 조성을 갖는 정제를 제조한다.

원료 물질	정제당	배치당	비율
니페디핀	20mg	2g	10%
폴리에틸렌 옥사이드 5,000 000 (폴리옥스 WSR 코아글런트 다우 케미칼즈)	180mg	18g	90%

<321> 정제의 내파열성은 상술된 기구로 상술된 방법에 따라 측정한다. 정제는 500N의 힘의 인가에 노출될 때 파괴되지 않는다. 정제는 망치로 분쇄되지 않고, 이는 막자 또는 막자 사발에 의해 성취될 수 없다.

<322> 실시예 7:

<323> 실시예 4와 유사하게, 하기의 조성을 갖는 정제를 제조한다.

원료 물질	정제당	배치당	비율
니페디핀	20mg	2g	10%
폴리에틸렌 옥사이드 100 000 (폴리옥스 WSR N 10 다우 케미칼즈)	20mg	2g	10%
폴리에틸렌 옥사이드 5,000,000 (폴리옥스 WSR 코아글런트 다우 케미칼즈)	160mg	160g	80%

<325> 정제의 내파열성은 상술된 기구로 상술된 방법에 따라 측정한다. 정제는 500N의 힘의 인가에 노출될 때 파괴되지 않는다.

<326> 정제는 망치로 분쇄되지 않고, 이는 막자 또는 막자 사발에 의해 성취될 수 없다.

<327> 추가의 시리즈에서, 생리학적 활성 물질(A)로서 트라마돌 HCl을 갖는 정제를 제조한다.

<328> 실시예 8:

성분	정제당	완전한 배치
트라마돌 하이드로클로라이드	100mg	100g

폴리에틸렌 옥사이드, NF, MFI (21.6kg/10분에서 190℃) < 0.5g MW 7,000,000 (폴리옥스 WSR 303, 다우 케미칼즈)	200mg	200g
총 중량	300mg	300g

<330> 트라마돌 하이드로클로라이드 및 폴리에틸렌 옥사이드 분말을 자유 낙하 혼합기 속에서 혼합한다. 상부 편치, 하부 편치 및 직경 10mm 및 만곡 반경 8mm의 정제용 다이를 갖는 타정기를 가열 캐비닛 속에서 80℃로 가열한다. 분말 혼합물의 300mg 부분은 가열기(이때, 압력은 타정기를 바이스 속에서 클램프 고정함으로써 15초 이상 유지시킨다)로 압축한다.

<331> 정제의 내과열성은 상술된 기구로 상술된 방법에 따라 측정한다. 정제는 500N의 힘의 인가에 노출될 때 파괴되지 않는다. 정제는 망치로 분쇄되지 않고, 이는 막자 또는 막자 사발의 원자로 분쇄되지 않는다.

<332> 제제로부터 활성 성분의 실험실내 방출은 유류 약전에 따라 패들 교반기 기구에서 측정한다. 방출 매질의 온도는 37℃이고 교반기의 회전 속도는 75min⁻¹이다. 조사 개시에, 각각의 정제를 pH 1.2의 인공 위액의 600ml 부분 속에 정치시킨다. 30분 후, pH 값을 알칼리 용액의 첨가로 2.3로 증가시키고, 추가로 90분 후 6.5로 증가시키고 추가로 60분 후 7.2로 증가시킨다. 각각의 경우에 일시에 분해 매질 속에 존재하는 활성 성분의 방출량은 분광광도법으로 측정한다.

시간	방출량
30분	15%
240분	52%
480분	80%
720분	99%

<334> 실시예 9:

<335> 실시예 8로부터의 분말 혼합물을 300mg의 부분에서 80℃로 가열하고 타정기의 다이 속에 정치시킨다. 이후, 압축한다. 정제는 실시예 8에서의 정제와 동일한 성질을 갖는다.

<336> 실시예 10:

원료 물질	정제당	완전한 बै치
트라마돌 하이드로클로라이드	50mg	100g
폴리에틸렌 옥사이드, NF, MW 7,000,000 (폴리옥스 WSR 303, 다우 케미칼즈)	100mg	200g
총 중량	150mg	300g

<338> 트라마돌 하이드로클로라이드 및 상술된 성분을 자유 낙하 혼합기 속에서 혼합한다. 상부 편치, 하부 편치 및 직경 7mm의 정제용 다이를 갖는 타정기를 가열 캐비닛 속에서 80℃로 가열한다. 분말 혼합물의 150mg 부분을 각각 가열기(이때, 압력은 타정기를 바이스 속에 클램프 고정시킴으로써 15초 이상 동안 유지시킨다)로 압축한다.

<339> 정제의 내과열성은 상술된 기구로 상술된 방법에 따라 측정한다. 정제는 500N의 힘의 인가에 노출될 때 파괴되지 않는다.

<340> 활성 물질의 실험실내 방출은 실시예 8에서처럼 측정하고 하기와 같다.

시간	방출량
30분	15%
240분	62%
480분	88%
720분	99%

<342> 실시예 11:

<343>

원료 물질	정제당	완전한 बै치
트라마돌 하이드로클로라이드	100mg	100g
폴리에틸렌 옥사이드, NF, MW 7,000,000 (폴리옥스 WSR 303, 다우 케미칼즈)	180mg	180g
크산탄, NF	20mg	20g
총 중량	300mg	300g

<344> 트라마돌 하이드로클로라이드, 크산탄 및 폴리에틸렌 옥사이드를 자유 낙하 혼합기 속에서 혼합한다. 상부 편 치, 하부 편 치 및 직경 10mm 및 만곡 반경 8mm의 정제용 다이를 갖는 타정기를 가열 캐비넷 속에서 80℃로 가열 한다. 분말 혼합물의 300mg 부분 각각을 가열기(이때, 압력은 타정기를 바이스 속에 클램프 고정시킴으로써 15 초 이상 동안 유지시킨다)로 압축한다.

<345> 정제의 내파열성은 상술된 기구로 상술된 방법에 따라 측정한다. 정제는 500N의 힘의 인가에 노출될 때 파괴되 지 않는다. 정제는 약간의 플라스틱 변형을 겪는다.

<346> 활성 성분의 실험실내 방출은 실시예 8과 같이 측정하고 다음과 같다.

<347>

시간	방출량
30분	14%
240분	54%
480분	81%
720분	99%

<348> 실시예 12:

<349>

원료 물질	정제당	완전한 बै치
트라마돌 하이드로클로라이드	50mg	100g
폴리에틸렌 옥사이드, NF, MW 7,000,000 (폴리옥스 WSR 303, 다우 케미칼즈)	90mg	180g
크산탄, NF	10mg	20g
총 중량	300mg	300g

<350> 트라마돌 하이드로클로라이드, 크산탄 및 폴리에틸렌 옥사이드를 자유 낙하 혼합기 속에서 혼합한다. 상부 편 치, 하부 편 치 및 길이 10mm 및 너비 5mm의 장타원형 정제용 다이를 갖는 타정기를 가열 캐비넷 속에서 90℃로 가열한다. 분말 혼합물의 150mg 부분 각각을 가열기(이때, 압력은 타정기를 바이스 속에 클램프 고정시킴으로써 15초 이상 동안 유지시킨다)로 압축한다.

<351> 정제의 내파열성은 상술된 기구로 상술된 방법에 따라 측정한다. 정제는 500N의 힘의 인가에 노출될 때 파괴되 지 않는다. 정제는 약간의 플라스틱 변형을 겪는다.

<352> 활성 성분의 실험실내 방출은 실시예 8과 같이 측정하고 다음과 같다.

<353>

시간	방출량
30분	22%
120분	50%
240분	80%
360분	90%
480분	99%

<354> 실시예 13:

<355> 하기 조성을 갖는 정제를 실시예 8에 기재된 바대로 제조한다.

성분	정제당	배치당
옥시코돈 하이드로클로라이드	20.0mg	0.240g
크산탄NF	20.0mg	0.240g
폴리에틸렌 옥사이드, NF, MFI (21.6kg/10분에서 190℃) < 0.5g MW 7,000,000 (폴리옥스 WSR 303 다우 케미칼즈)	110.0mg	1.320g
총 중량	150.0mg	1.800g

<357> 활성 물질의 방출은 다음과 같이 측정한다.

<358> 정제로부터 활성 성분의 실험실내 방출은 유럽 약전에 따라 패들 교반기 기구에서 측정한다. 방출 매질의 온도는 37℃이고 교반기의 회전 속도는 75min⁻¹이다. DSP에 기재된 pH 6.8의 포스페이트 완충제는 방출 매질로서 제공된다. 실험의 특정 시간에 용매 속에 존재하는 활성 성분의 양 분광광도법으로 측정한다.

시간	평균
0분	0%
30분	17%
240분	61%
480분	90%
720분	101.1%

<360> 정제의 내파열성은 상술된 기구로 상술된 방법에 따라 측정한다. 정제는 500N의 힘의 인가에 노출될 때 파괴되지 않는다.

<361> 실시예 14:

<362> 하기 조성의 정제를 제조한다:

원료 물질	정제당	배치당	비율
트라마돌 HCl	100mg	10g	20%
폴리에틸렌 옥사이드 7,000 000 (폴리옥스 WSR 303, 다우 케미칼즈)	375mg	37.5g	75%
카르나우바 왁스	25mg	2.5g	5.0%

<364> 트라마돌 하이드로클로라이드, 폴리에틸렌 옥사이드 및 카르나우바 왁스를 자유 낙하 혼합기 속에서 혼합한다. 혼합물을 이심케도 정제 압축기(모델 EK 0, Korsch)에서 압축하여 정제를 형성하고, 정제의 중량은 500mg이다. 직경 10mm 및 단곡 반경 8mm의 원형 정제를 제조한다. 이어서, 다이, 상부 펀치, 하부 펀치를 포함하는 직경 10mm 및 만곡 반경 8mm의 타정기를 가열 캐비티 속에서 130℃로 가열한다. 일단 다시, 제조된 정제를 가열기(이때, 압력은 15초 이상 동안 유지시킨다)에 의해 제조한다.

<365> 정제의 내파열성은 상술된 기구로 상술된 방법에 따라 측정한다. 정제는 500N의 힘의 인가에 노출될 때 파괴되지 않는다. 정제는 망치로 분쇄되지 않고, 이는 막자 및 막자 사발에 의해 성취될 수 없다.

<366> 실시예 15:

<367> 실시예 14와 유사하게, 하기 조성을 갖는 정제를 제조한다.

원료 물질	정제당	배치당	비율
트라마돌 HCl	100mg	10g	20%

폴리에틸렌 옥사이드 5,000,000 (폴리옥스 WSR 코아플런트 다우 케미칼즈)	375mg	37.5g	75%
카르나우바 왁스	25mg	2.5g	5.0%

<369> 정제의 내파열성은 상술된 기구로 상술된 방법에 따라 측정한다. 정제는 500N의 힘의 인가에 노출될 때 파괴되지 않는다. 정제는 망치로 분쇄되지 않고, 이는 막자 및 막자 사발에 의해 성취될 수 없다.

<370> 실시예 16:

<371> 하기 조성을 갖는 정제를 제조한다.

원료 물질	정제당	배치당	비율
트라마돌 HCl	100.0mg	1490g	29.8%
폴리에틸렌 옥사이드 7,000 000 (폴리옥스 WSR 303, 다우 케미칼즈)	151.0mg	2250g	45.0%
하이프로멜로즈 (메틀로스 90 SH 100,000cP, ShinEtsu)	33.6mg	500g	10.0%
유드라짓 E 과립(Rohm)	16.8mg	250g	5.0%
PEG 6,000	33.6mg	500g	10.0%
α -토코페롤	0.1mg	5g	0.1%
애로실(고분산 이산화규소)	0.1mg	5g	0.1%

<373> 폴리에틸렌 옥사이드 50g, α -토코페롤 5g 및 애로실을 막자 사발 속에서 가공하여 균질한 혼합물을 제조한다. 이를 자유 낙하 혼합기 속에서 15분 동안 추가의 성분과 혼합한다. 후속적으로, 혼합물을 유성-기어 압출기, 타입 BCG 10[독일 엔니저로흐에 소재하는 엘비비 보레]로 압출한다. 4개의 유성 스펀들을 사용한다. 다이 직경은 8mm이다. 분말 도정은 중량측정으로 10kg/h로 수행한다. 하기의 매개변수를 압출에 대해 조정한다: 회전 속도: 50rpm; 재킷 온도: 100℃; 중앙 스펀들의 온도: 100℃; 젯트 가열의 온도: 120℃. 제조 후, 압출물을 실 온으로 냉각시킨다. 이후, 이를 목적하는 정제 중량의 디스크로 절단한다. 정제의 성형은 이심레도 압축기, 타입 EKO(제조사: Korsch)에 의해 수행한다. 서클라 펀치(Circular punch)(직경 10mm) 및 만곡 반경 8mm를 타 정기로서 사용한다.

<374> 정제의 내파열성은 상술된 기구로 상술된 방법에 따라 측정한다. 정제는 500N의 힘의 인가에 노출될 때 파괴되지 않는다. 정제는 망치로 분쇄되지 않고, 이는 막자 및 막자 사발에 의해 성취될 수 없다.

<375> 제제로부터 활성 성분의 실험실내 방출은 유럽 약전에 따라 추를 갖는 패들 교반기 기구에서 측정한다. 방출 매질의 온도는 37℃이고 교반기의 회전 속도는 75min⁻¹이다. 조사 개시에, pH 6.8의 강액 600ml를 방출 매질로서 사용한다. 실험의 특정 시간에서 용매 속에 존재하는 활성 성분의 양은 분광광도법으로 측정한다.

시간	방출된 활성 물질의 양
30분	17%
240분	65%
480분	93%
720분	99%

<377> 실시예 17:

<378> 실시예 16과 유사하게, 하기의 조성물의 정제를 제조한다.

원료 물질	정제당	배치당	비율
트라마돌 HCl	100.0mg	1490g	29.8%
폴리에틸렌 옥사이드 7,000 000 (폴리옥스 WSR 303, 다우 케미칼즈)	151.0mg	2250g	45.0%

하이프로멜로즈 (메플로스 90 SH 100,000cP) (ShinEtsu)	33.6mg	500g	10.0%
스타밀란 1965 (SABIC [®] LDPE 1965T 저밀도 폴리에틸렌)	16.8mg	250g	5.0%
PEG 6,000	33.6mg	500g	10.0%
α -토코페롤	0.1mg	5g	0.1%
애로실(고분산 이산화규소)	0.1mg	5g	0.1%

<380> 정제의 내파열성은 상술된 기구로 상술된 방법에 따라 측정한다. 정제는 500N의 힘의 인가에 노출될 때 파괴되지 않는다. 정제는 망치로 분쇄되지 않고, 이는 막자 및 막자 사발에 의해 성취될 수 없다.

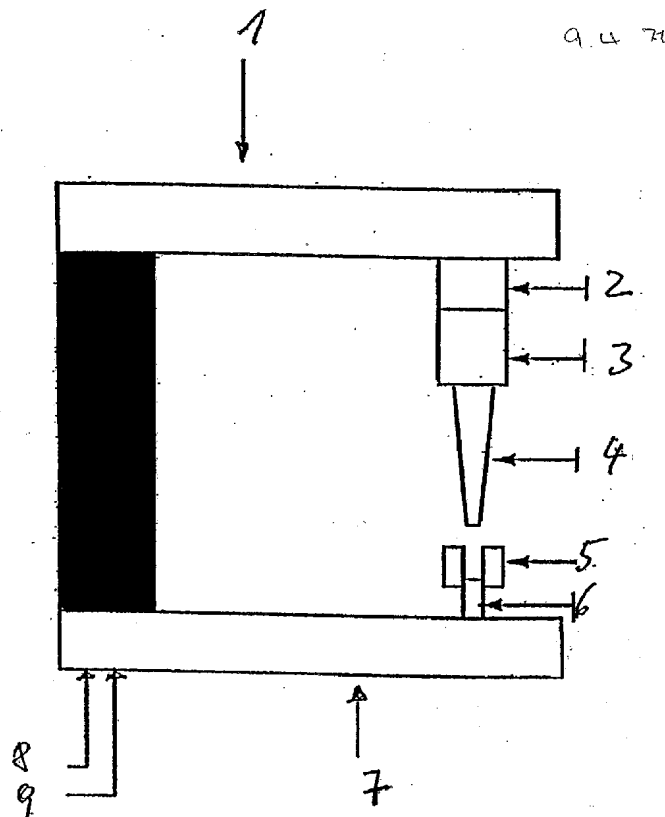
<381> 제제로부터 활성 성분의 실험실내 방출은 유럽 약전에 따라 추를 갖는 패들 교반기 기구에서 측정한다. 방출 매질의 온도는 37℃이고 교반기의 회전 속도는 75min⁻¹이다. pH 6.8의 강액 600ml를 방출 매질로서 사용한다. 각각의 경우에 일시에 분해 매질 속에 존재하는 활성 성분의 방출량은 분광광도법으로 측정한다.

<382>

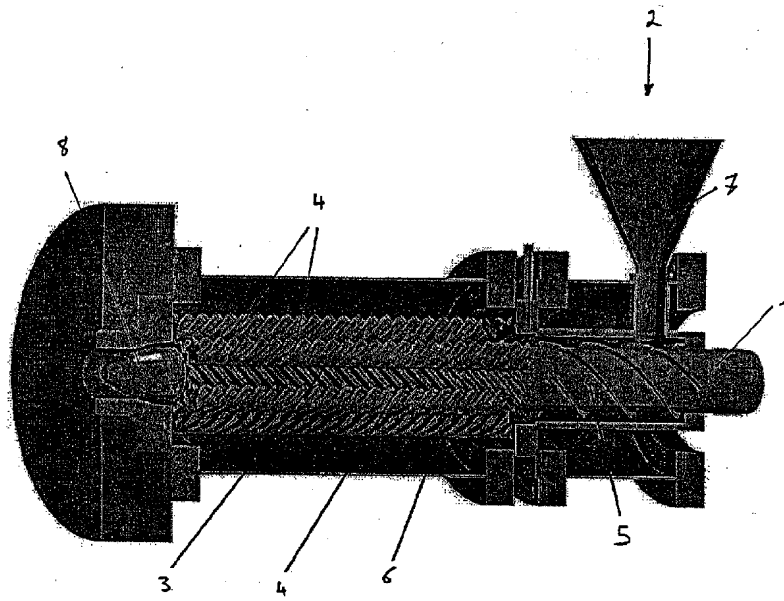
시간	방출된 활성 물질의 양
30분	17%
240분	62%
480분	85%
720분	94%

도면

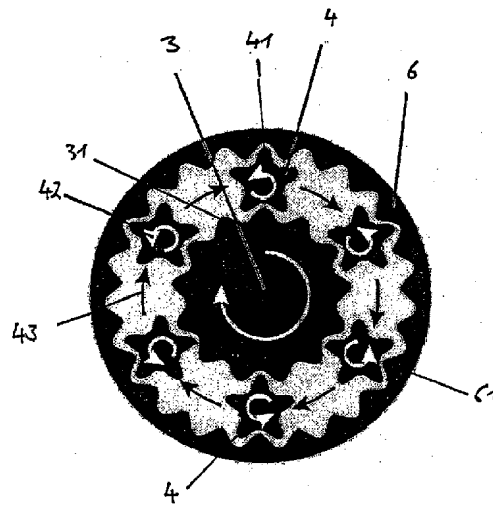
도면1



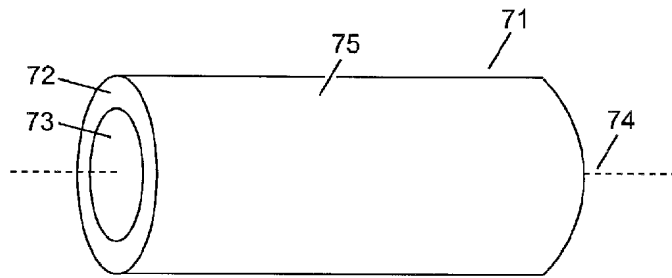
도면2



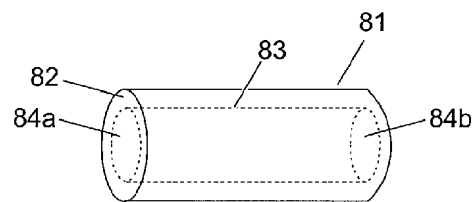
도면3



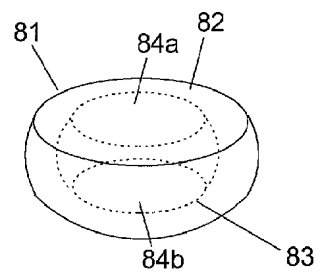
도면4



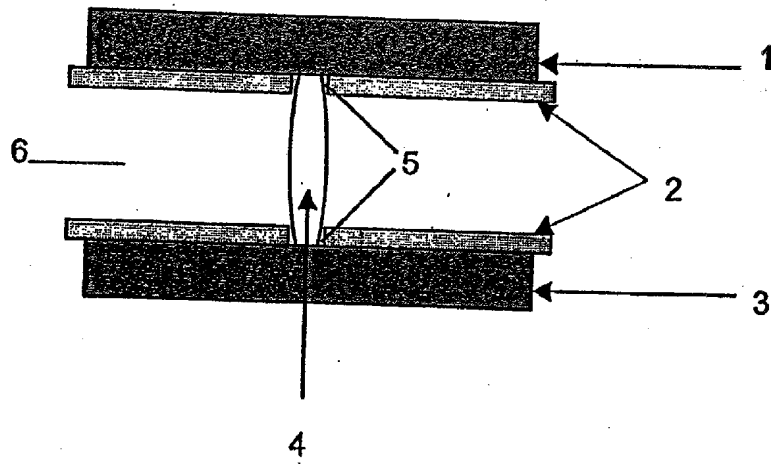
도면5a



도면5b



도면6



도면7

